

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

藥物最低有效劑量之穩健鑑別

指導教授：陳玉英博士

研究生：李真毓

中華民國九十二年六月



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: 李真毓

論文名稱: 藥物最低有效劑量之穩健鑑別

指導教授姓名: 陳玉英 博士

系所: 統計 所 博士 碩士班

學號: 90225013

日期: 民國 92 年 6 月 25 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, 藥物劑量反應可能不符合常態分布並且各劑量組變異或分散度不盡相同時, 藥物最低有效劑量 (Minimum effective dose, 簡記 MED) 之鑑別, 此處的最低有效劑量為具有療效的最小劑量水準。本文在此一廣義之 Behrens-Fisher 問題之下, 提出兩種 Mann-Whitney 修正統計量, 各自建立封閉性的多重檢定方法進行藥物最低有效劑量 (MED) 之穩健鑑別。然後利用蒙地卡羅 (Monte Carlo) 方法模擬本文所提檢定方法及近期文獻中某些方法之實驗誤差率 (Experimentwise error rate, 簡記 EWE)、族誤差率 (Familywise error rate, 簡記 FWE)、檢定力 (Power) 及偏誤 (Bias)。最後進行實例分析說明所提檢定方法之應用。

誌謝辭

首先，感謝指導教授 陳玉英博士於在學期間細心的指導與關懷，使本篇論文可以順利完成。並感謝口試委員嵇允嬋教授、鄭秀麗教授在口試期間提供許多寶貴的意見和不吝指正，使得本篇論文臻至完備。

研究所雖然只有短暫兩年，卻給我最難忘的回憶。感謝我的好同學瑜芝、鈺楨和懿嫻，陪我渡過兩年不算短的歲月。感謝玉媚學姐、倍君、正坤及陳彬學長，在我急需幫忙時及時伸出援手。也謝謝我從小到大的好朋友艾玟，當了我好久的垃圾桶，陪我一起歡笑和哭泣。此外，謝謝百毅，一直默默的關心我、支持我，在我最低落的時候不斷的鼓勵我，謝謝你。

最後，謹以此篇論文獻給我最摯愛的父母、大哥及二哥，感謝你們在求學期間一直給我無限的支持和鼓勵，風雨無阻的陪伴我、關心我，謝謝你們。

李真毓 謹識於

國立中央大學統計研究所

中華民國九十二年六月

目 錄

第一章 緒論	1
1.1 研究動機.....	1
1.2 研究方法.....	3
第二章 文獻回顧	5
2.1 最低有效劑量的單階檢定.....	5
2.2 最低有效劑量的多階檢定.....	8
2.3 最低有效劑量的無母數檢定.....	10
2.4 廣義 Behrens-Fisher 雙樣本問題之無母數檢定.....	11
2.5 廣義 Behrens-Fisher 多樣本問題中共變異數估計.....	15
第三章 統計方法	17
3.1 成對檢定.....	17
3.2 組合群組檢定.....	20
第四章 模擬研究	25
4.1 模擬方法.....	25
4.2 模擬結果.....	27
第五章 實例分析	30
5.1 成對檢定.....	31
5.2 組合群組檢定.....	33
第六章 結論與未來研究	36
參考文獻	58

圖表目錄

表 1：當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之估計顯著水準或實驗誤差率	38
表 2：當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 時之估計族誤差率	40
表 3：當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 時之估計檢定力	44
表 4：當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 時之估計偏誤	48
表 5：各顯著水準下 \hat{U} 檢定之臨界值.....	52
表 6：不同 WOMAC 劑量水準的平均藥效反應及其變異數.....	55
表 7：各檢定的 \hat{MED} 及其對應的 p 值	55
圖 1：常態分布與邏吉司分布之機率密度函數.....	56
圖 2：科西分布之機率密度函數.....	57

第一章 緒論

1.1 研究動機

在第 I 和第 II 期 (Phase I and Phase II) 的醫學臨床試驗中，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，目的之一是找出具有療效的最小劑量水準。在藥物劑量反應的研究中，此優於對照組的最小劑量水準稱為最低有效劑量 (Minimum effective dose, 簡記 MED)。此一最低有效劑量的鑑別，有助於進一步臨床試驗中藥物劑量範圍的決定。

當劑量反應為常態分布時，最低有效劑量可以定義為 $MED = \min \{i: \mu_i > \mu_0\}$ ，其中 μ_0 為零劑量對照組的平均數， μ_i 為第 i 個處理組的平均數。所以鑑定 MED 的問題可以表示成下列多重假說之檢定：

$$H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_i$$

$$\text{相對於 } H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i, \quad 1 \leq i \leq k$$

如果 i^* 為拒絕 H_{0i} 的最小 i 值，則 MED 的估計值為 $\widehat{MED} = i^*$ 。針對一元配置下服從常態分布的劑量反應資料，已有多位作者利用樣本平均數進行上述的多重比較用以鑑別 MED。例如：Ruberg (1989) 根據樣本平均數的各種對比 (Contrasts)，建立單階 (Single-Step) 的多重比

較方法。因為一般而言多階檢定方法的檢定力高於單階檢定方法，並且虛無假說的集合 $H = \{H_{0i}, i = 1, \dots, k\}$ 具有交集封閉性，根據 Marcus 等人(1976)的研究結果，Tamhane 等人(1996)建議採用封閉降階(Close Step-Down)檢定方法鑑定 MED，因為此一封閉降階檢定方法可以嚴格的控制族誤差率(Familywise Error Rate，簡記 FWE)。

鑒於實例中的劑量反應不一定符合常態分布的假設，並且基於成本考量，收集的資料個數少，使得中央極限定理無法應用，亦即常態分布無法用來近似樣本平均數之抽樣分布。Chen(1999)針對一元配置下非常態母體分布的資料提出無母數方法鑑別 MED。針對一元配置之下的劑量反應，假設其分布為 $F(x - \theta_i)$ ， $i = 0, 1, \dots, k$ ，其中 $F(\cdot)$ 為一連續分布函數。此時的最低有效劑量定義為 $MED = \min\{i : \theta_i > \theta_0\}$ ，其中 θ_0 為對照組的中位數， θ_i 為第 i 個處理組的中位數， $i = 1, 2, \dots, k$ 。所以最低有效劑量的鑑別為下列多重假說之檢定：

$$H_{0i} : \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_i$$

$$\text{相對於 } H_{1i} : \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_{i-1} < \theta_i, \quad 1 \leq i \leq k \quad (1.2)$$

此時，如果 i^* 為拒絕 H_{0i} 的最小 i 值，則 MED 的估計值為 $M\hat{E}D = i^*$ 。

上述的 MED 定義不是母體的平均數就是母體的中位數，皆為位置參數(Location parameter)，對應的檢定方法皆假設母體的變異一致或是除中位數外其餘皆相同。但是許多實例中的劑量反應，無論是常態分布或非常態分布，反應值的變異或分散程度經常與其劑量水準

有關，可能是反應變異隨劑量增高而增加或減少。此種情形下，上述的有母數或無母數檢定方法皆不適用。因此本文在母體變異數或尺度參數 (Scale parameter) 可能不同的情形下，提出統計檢定方法進行 MED 的鑑別。

1.2 研究方法

假設不同劑量水準之下反應變數的分布函數為 $F_i(\theta_i)$ ， $i = 0, 1, \dots, k$ ，其中 F_i 為對稱於 θ_i 的連續分布函數。本文擬針對此一廣義的 Behrens-Fisher 問題，就假說 (1.2) 建立降階的封閉多重檢定。用以鑑別 $MED = \min\{i: \theta_i > \theta_0\}$ 。

當對稱母體分散度不同時，Mann-Whitney (1947) 檢定無法有效的維持其名目顯著水準。因此針對此一廣義的 Behrens-Fisher 雙樣本問題，Fligner 和 Policello (1981) 提出 Mann-Whitney (1947) 的修正檢定統計量。在母體為對稱分布，但是具有不同尺度參數時，此一修正或推廣檢定不但能維持其名目顯著水準，同時也具有與原來檢定相似的檢定力。因此本文將考慮兩種推廣的 Mann-Whitney 統計量；第一種修正統計量就每一個處理組或非零劑量水準組與對照組或零劑量水準加以比較。第二種修正檢定統計量則是就每一個非零劑量水準組與之前所有的劑量水準合併組進行比較。

本文在第二章做相關文獻的回顧。第三章針對廣義的

Behrens-Fisher 問題，提出兩種修正的 Mann-Whitney 統計量用以鑑別最低有效劑量。第四章詳述在各種劑量反應型態下，各檢定方法的實驗誤差率（Experimentwise error rate，簡記 EWE）、族誤差率（Familywise error rate，簡記 FWE）檢定力（Power）及偏誤（Bias）。第五章進行實例分析。最後，在第六章加以結論並建立未來的研究課題。

第二章 文獻回顧

本章首先介紹 Ruberg (1989) 針對常態分布的劑量反應資料所提的鑑別藥物最低有效劑量 (MED) 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。此外, 介紹 Chen (1999) 根據 Mann-Whitney (1947) 統計量建構的無母數 MED 鑑別方法。並且回顧在廣義的 Behrens-Fisher 雙樣本問題之下, Fligner 和 Policello (1981) 所提的 Mann-Whitney 修正檢定。最後介紹 Chen 和 Wolfe (1990) 多個相關 Mann-Whitney 統計量的共變異數估計。

2.1 最低有效劑量的單階檢定

在一元配置 (One-way layout) 實驗設計中, 假設劑量反應服從下列模型:

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

其中 μ_0 代表對照組 (零劑量組的效應), μ_i 代表第 i 個處理劑量組的效應, $i=0, \dots, k$, 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 $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$)。此時, 劑量反應 X_{i1}, \dots, X_{in_i} , $i=0, \dots, k$, 為 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本, 分別抽樣自均數 μ_i , 變異數為 σ^2 之常態母體, 亦即 $N(\mu_i, \sigma^2)$, $i=0, \dots, k$ 。若常態母體均數越高

代表劑量效應越佳，則最低有效劑量可定義為 $MED = \min\{i: \mu_i > \mu_0\}$ 。

在上述一元配置設計之下，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，記做 $\bar{X}_i \sim N\left(\mu_i, \frac{\sigma^2}{n_i}\right), i=0,1,\dots,k$ 。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 之不偏估計量，

$s^2 = \frac{\sum_i \sum_j (X_{ij} - \bar{X}_i)^2}{\nu}$ 為合併樣本變異數 (Pooled sample variance)，

$\nu s^2 / \sigma^2$ 服從自由度為 $\nu = \sum_{i=0}^k n_i - (k+1)$ 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：

$$C_{im} = a_{i0} \bar{X}_0 + a_{i1} \bar{X}_1 + \dots + a_{im} \bar{X}_m, \quad 1 \leq i \leq m \leq k$$

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)：

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

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

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

Reberg (1989) 討論在完全平衡 ($n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$) 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

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

和 Helmert 對比檢定統計量

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

因為成對對比的相關係數為

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

並且 Helmert 對比相關係數為

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

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

(H_1, \dots, H_k) 為服從自由度 ν ，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)， $t_{k,\nu,\rho=0.5}^{(\alpha)}$ 和 $t_{k,\nu,\rho=0}^{(\alpha)}$ 分別滿足

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

和

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

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

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

$j^* = \min\{i : H_i \geq t_{k, \nu, \rho=0}^{(\alpha)}\}$ ，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 $M\hat{E}D(P) = j$ ， $M\hat{E}D(H) = j^*$ 。

2.2 最低有效劑量的多階檢定

Tamhane 等人 (1996) 在完全平衡一元配置模型之下討論 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：

$$H_{0i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_i$$

$$\text{相對於 } H_{1i} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_{i-1} < \mu_i, \quad 1 \leq i \leq k \quad (2.4)$$

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

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

為在對立假設成立時，計算檢定結果會低估 MED 的機率。例如：若

MED 為 3，鑑別 MED 為 1 或 2 皆犯型 I 誤差，換言之，檢定統計量拒絕了不該拒絕的虛無假設。但是，若 MED 為 1，檢定結果不可能低估 MED，因此 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 $P\{\text{棄卻 } H_{oi}\} \leq \alpha$ 。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_{oi} 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。在此一檢定的第一步定義 $k_1 = k$ 為仍需檢定的假說個數，計算檢定統計量 T_1, \dots, T_{k_1} 。令 $t_{k_1, \nu, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ 為 $T_{(k_1)} = \max(T_1, \dots, T_{k_1})$ 抽樣分布之上 α 百分位。值得一提的是其中 T_1, \dots, T_{k_1} 服從自由度為 ν 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 $T_{d(k_1)} = T_{(k_1)}$ 。此時如果 $T_{(k_1)} \geq t_{k_1, \nu, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，則拒絕 H_{0j} ， $j = d(k_1), \dots, k_1$ ，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 $T_{(k_i)} = \max(T_1, \dots, T_{k_i}) = T_{d(k_i)}$ ，比較 $T_{(k_i)}$ 和 $t_{k_i, \nu, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，如果 $T_{(k_i)} \geq t_{k_i, \nu, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，則拒絕 H_{0j} ， $j = d(k_i), \dots, k_i$ ，並且進入下一步，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 $M\hat{E}D = d(k_{m-1})$ 或 $k_m + 1$ 。

Tamhane 等人 (1996) 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，尤其當真正 MED 是出現在較高劑量的時候，擁有最佳的檢定力。P 適合尋找較低的 MED，但是 P 在 $MED = 1$ 時比 H 具有較高的檢定力及較小的偏誤。

2.3 最低有效劑量的無母數檢定

若實際資料可能不是服從常態分布，Chen (1999) 建議採用無母數檢定方法鑑別 MED。Chen (1999) 根據 Mann-Whitney (1947) 統計量提出一個新的統計量，令比較第 i 組劑量水準 ($1 \leq i \leq k$) 與合併前 $i-1$ 組之劑量水準 (包含零劑量) 的雙樣本 Mann-Whitney (1947) 統計量為：

$$G_i = \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{u=1}^{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} I(X_{iu} - X_{jv}) \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k$$

其中， $I(a) = \begin{cases} 1, & \text{if } a > 0 \\ 0, & \text{if } a \leq 0 \end{cases}$

令

$$G_i^* = \frac{G_i - E(G_i)}{\sqrt{\text{Var}(G_i)}} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k$$

其中

$$E(G_i) = \frac{n_i N_{i-1}}{2}$$

$$Var(G_i) = \frac{n_i N_{i-1} (N_i + 1)}{12}$$

且 $N_i = \sum_{j=0}^i n_j$ 。

根據 Terpstra (1952) 和映射定理 (Projection theorem, 參閱 Hajek (1968)), 得知隨機向量 $(G_1^*, G_2^*, \dots, G_k^*)$ 的漸進虛無分布是期望值為零向量, 相關係數矩陣為單位矩陣的 k 維標準常態分配, 亦即 $G_1^*, G_2^*, \dots, G_k^*$ 為相互獨立且分布皆為標準常態分布。若

$$P(\max\{G_i^*, i=1, 2, \dots, k\} \geq a) \approx \alpha$$

則 $a = z(\alpha(k))$, 其中 $\alpha(k) = 1 - (1 - \alpha)^{\frac{1}{k}}$, $z(\alpha(k))$ 為標準常態分布之上 α 百分位。

此外, 林福龍 (2001) 提出 Mann-Whitney 雙樣本統計量。假設 $X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in_i}, i=0, 1, \dots, k$, 是 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本, 分別服從連續的分布函數 $F_i(x - \theta_i), i=0, 1, \dots, k$, 其中 θ_0 為對照組的母體中位數, θ_i 為第 i 個處理組的母體中位數。在此一位移模式 (Location-shift model) 下, Steel (1959) 針對虛無假說 $H_0: (\theta_i = \theta_0, i=1, \dots, k)$ 相對於對立假說 $H_1: (\theta_i \geq \theta_0, i=1, \dots, k, \text{ 至少有一不等式成立})$ 提出多重檢定方法。令 U_{0i} 為比較第 i 個處理組與對照組的 Mann-Whitney 統計量:

$$U_{0i} = \sum_{s=1}^{n_0} \sum_{t=1}^{n_i} I\{X_{it} - X_{os}\}, s=1, \dots, n_0, t=1, \dots, n_i$$

其中， $I(a) = \begin{cases} 1, & \text{if } a > 0 \\ 0, & \text{if } a \leq 0 \end{cases}$ 。因此，在 H_0 為真時，

$$E(U_{0i}) = \frac{n_0 n_i}{2}$$

$$\text{Var}(U_{0i}) = \frac{n_0 n_i (n_0 + n_i + 1)}{12}$$

$$\text{Cov}(U_{0i}, U_{0j}) = \frac{n_0 n_i n_j}{12}, i \neq j = 1, 2, \dots, k$$

當 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$ 時，因為

$$E(U_{0i}) = \frac{n^2}{2}$$

$$\text{Var}(U_{0i}) = \frac{n^2 (2n + 1)}{12}$$

令

$$U_{0i}^* = \frac{U_{0i} - \frac{n^2}{2}}{\sqrt{\frac{n^2 (2n + 1)}{12}}}, i = 1, 2, \dots, k$$

則隨機向量 $(U_{01}^*, U_{02}^*, \dots, U_{0k}^*)$ 的漸進虛無分布是一個 k 維常態分布，其

期望值為零向量，相關係數矩陣為

$$\Sigma = (\rho_{ij}) = \begin{cases} 1 & i = j \\ 0.5 & i \neq j \end{cases}$$

2.4 廣義 Behrens-Fisher 雙樣本問題之無母數檢定

就一個處理組和一個對照組的比較問題，令 X_{11}, \dots, X_{1n} 和 X_{01}, \dots, X_{0m} 為處理組和對照組的兩組隨機樣本，其各自的連續分布函數分別為 $G(x)$ 和 $F(x)$ 。其中， $G(x)$ 和 $F(x)$ 皆為對稱分布，其對稱點分別為 θ_x 和 θ_y 。假設有興趣檢定的虛無假說是：

$$H_0 : \theta_x = \theta_y$$

但不限制 $G(x)$ 和 $F(x)$ 的對稱分布形式，則此一問題稱為廣義的 Behrens-Fisher 問題。

Mann 和 Whitney (1947) 統計量為：

$$U = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n I\{X_{1j} - X_{oi}\} \quad i=1, \dots, m, \quad j=1, \dots, n$$

令 $p = \int FdG = \Pr(X_{1j} > X_{oi})$ ，因為

$$E(U) = mnp$$

得知 $\hat{p} = \frac{U}{mn}$ 為 p 之不偏估計量。假設分布函數 $G(x)$ 和 $F(x)$ 皆是對稱於

$\theta_x = \theta_y = \theta$ ，則

$$p = \int FdG = \Pr(X_{1j} > X_{oi}) = \frac{1}{2}$$

因為當 H_0 為真時，Mann-Whitney 統計量之期望值 $E(U)$ 仍是 $\frac{mn}{2}$ ，但

是 $Var(U)$ 已經不再是 $\frac{mn(m+n+1)}{12}$ ，因此 Fligner 和 Policello (1981)

針對此一廣義的 Behrens-Fisher 問題，提出一個 Mann-Whitney 的修正檢定。

由 Birnbaum 與 Klose (1957) 的結果得知統計量 U 的變異數為

$$Var(U) = mn \left[(p - p^2) + (m-1)(p_1 - p^2) + (n-1)(p_2 - p^2) \right]$$

其中

$$p_1 = \int F^2 dG = \Pr(X_{oi} < X_{1j}, X_{ok} < X_{1j}), (i \neq k)$$

$$p_2 = \int (1-G)^2 dF = \Pr(X_{oi} < X_{1j}, X_{oi} < X_{1l}), (j \neq l)$$

可將其改寫成

$$\text{Var}(U) = mn \left[(n-1)\phi^2 + (m-1)\gamma^2 + p(1-p) \right]$$

其中

$$p = \int FdG$$

$$\phi^2 = \int G^2 dF - \left(\int GdF \right)^2$$

$$\gamma^2 = \int F^2 dG - \left(\int FdG \right)^2。$$

若以處理組和對照組的兩組隨機樣本的經驗分布函數 (Empirical distribution function) \hat{G} 和 \hat{F} 代入 p, ϕ^2, γ^2 之中 , 可得 $\text{Var}(U)$ 的一致估計

量 $\text{Var}^*(U)$ 為

$$\text{Var}^*(U) = mn \left[(n-1)\hat{\phi}^2 + (m-1)\hat{\gamma}^2 + \hat{p}(1-\hat{p}) \right]$$

其中

$$\hat{p} = \int \hat{F}d\hat{G}$$

$$\hat{\phi}^2 = \int \hat{G}^2 d\hat{F} - \left(\int \hat{G}d\hat{F} \right)^2$$

$$\hat{\gamma}^2 = \int \hat{F}^2 d\hat{G} - \left(\int \hat{F}d\hat{G} \right)^2$$

令 P_j 為 X_{1j} 在處理組資料中的定位 (Placement), Q_i 為 X_{0i} 對照組資

料中的定位 , 亦即

$$P_j = \sum_{i=1}^m I \{ X_{1j} > X_{0i} \}$$

$$Q_i = \sum_{j=1}^n I \{ X_{0i} > X_{1j} \}$$

因此計算得到

$$\hat{p} = \int \hat{F} d\hat{G} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \frac{P_j}{m} = \frac{\sum_{j=1}^n P_j}{mn} = \frac{\bar{P}}{m}$$

$$\hat{\phi}^2 = \int \hat{G}^2 d\hat{F} - \left(\int \hat{G} d\hat{F} \right)^2 = \frac{1}{mn^2} \sum_{i=1}^m Q_i^2 - \frac{1}{m^2 n^2} \left(\sum_{i=1}^m Q_i \right)^2 = \frac{1}{mn^2} \sum_{i=1}^m (Q_i - \bar{Q})^2$$

$$\hat{\gamma}^2 = \int \hat{F}^2 d\hat{G} - \left(\int \hat{F} d\hat{G} \right)^2 = \frac{1}{m^2 n} \sum_{j=1}^n P_j^2 - \frac{1}{m^2 n^2} \left(\sum_{j=1}^n P_j \right)^2 = \frac{1}{m^2 n} \sum_{j=1}^n (P_j - \bar{P})^2$$

其中

$$\bar{P} = \sum_{j=1}^n \frac{P_j}{n}, \quad \bar{Q} = \sum_{i=1}^m \frac{Q_i}{m}.$$

代入可得

$$Var^*(U) = \frac{n-1}{n} \sum_{i=1}^m (Q_i - \bar{Q})^2 + \frac{m-1}{m} \sum_{j=1}^n (P_j - \bar{P})^2 + \bar{P}\bar{Q}$$

Fligner 和 Policello (1981) 顧及計算上的簡便，建議採用 $Var(U)$ 的一致估計量

$$\widehat{Var}(U) = \sum_{i=1}^m (Q_i - \bar{Q})^2 + \sum_{j=1}^n (P_j - \bar{P})^2 + \bar{P}\bar{Q}$$

Fligner 和 Policello (1981) 考慮的修正 Mann-Whitney 統計量為：

$$\hat{U} = \frac{U - \frac{mn}{2}}{\sqrt{\widehat{Var}(U)}}$$

因為統計量 U 的漸進分布為常態分布，並且 $\widehat{Var}(U)$ 是 $Var(U)$ 的一致估計量，利用 Slutsky 定理可得

$$\hat{U} = \frac{U - \frac{mn}{2}}{\sqrt{\widehat{Var}(U)}} \xrightarrow{d} N(0,1)$$

因此，一個修正或推廣的 Mann-Whitney 檢定是棄卻 $H_0: \theta_x = \theta_y$ ，若

$|\hat{U}| \geq z_{(\alpha/2)}$ 。此一檢定發生在兩個對稱母體具有不同尺度參數時，亦能合理的維持其顯著水準且具有相當的檢定力。

2.5 廣義 Behrens-Fisher 多樣本問題中共變異數估計

假設 $X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in_i}, i=0,1,\dots,k$ ，是 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本，其分別服從連續的分布函數 $F_0(x), F_1(x), \dots, F_k(x)$ ，其中 $i=0$ 為對照組。令 U_{ij} 為比較第 j 個處理組與第 i 個處理組的 Mann-Whitney 統計量，亦即就 $i \neq j = 0,1,\dots,k$ 而言，

$$U_{ij} = \sum_{s=1}^{n_i} \sum_{t=1}^{n_j} I\{X_{jt} - X_{is}\}, s=1,\dots,n_i, t=1,\dots,n_j$$

Chen 和 Wolfe (1990) 在此比較廣義 Behrens-Fisher 多樣本問題中，就可能的雙樣本 Mann-Whitney 統計量求出其共變異數，並且提出這些共變異數穩健估計方法。

Chen 和 Wolfe (1990) 經過運算得到，

$$\text{Cov}(U_{ij}, U_{rs}) = \begin{cases} n_i n_j n_s \phi_{jsi} & \text{for } i=r, \quad j \neq s \\ n_i n_j n_r \phi_{irj} & \text{for } i \neq r, \quad j=s \\ -n_i n_j n_s \phi_{isj} & \text{for } j=r, \quad i \neq s \\ -n_i n_j n_r \phi_{jri} & \text{for } j \neq r, \quad i=s \\ 0 & \text{if } i, j, r, s \text{ are distinct} \end{cases} \quad (2.5)$$

其中 $\phi_{ijt} = \int F_i F_j dF_t - \left(\int F_i dF_t \right) \left(\int F_j dF_t \right)$ 。

然後利用經驗分布函數估計真正分布參數 F_{n_i} ，得到 π_{ij} 和 ϕ_{ijt} 的一

致估計量。首先，令 P_{ij}^v 為 X_{jv} 在第 i 個樣本資料中的定位，亦即

$$P_{ij}^v = n_i F_{n_i}(X_{jv}) = \sum_{u=1}^{n_i} I(X_{jv} - X_{iu}), v=1, \dots, n_j \quad i \neq j$$

再令

$$\bar{P}_{ij} = \frac{\sum_{v=1}^{n_j} P_{ij}^v}{n_j}$$

則 π_{ij} 的估計式為 \bar{P}_{ij} ， ϕ_{ijt} 的估計值 $\hat{\phi}_{ijt}$ 為

$$\begin{aligned} \hat{\phi}_{ijt} &= \int F_{n_i} F_{n_j} dF_{n_t} - \left(\int F_{n_i} dF_{n_t} \right) \left(\int F_{n_j} dF_{n_t} \right) \\ &= \frac{1}{n_i n_j n_t} \sum_{v=1}^{n_t} (P_{it}^v - \bar{P}_{it}) (P_{jt}^v - \bar{P}_{jt}) \quad i, j, t = 1, \dots, k \end{aligned}$$

因此， $Cov(U_{ij}, U_{rs})$ 的一致性估計量為

$$\widehat{Cov}(U_{ij}, U_{rs}) = \begin{cases} n_i n_j n_s \hat{\phi}_{jsi} & \text{for } i=r, \quad j \neq s \\ n_i n_j n_r \hat{\phi}_{irj} & \text{for } i \neq r, \quad j=s \\ -n_i n_j n_s \hat{\phi}_{isj} & \text{for } j=r, \quad i \neq s \\ -n_i n_j n_r \hat{\phi}_{jri} & \text{for } j \neq r, \quad i=s \\ 0 & \text{if } i, j, r, s \text{ are distinct} \end{cases} \quad (2.6)$$

第三章 統計方法

本章針對

$$H_{0i} : \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_i, 1 \leq i \leq k$$

相對於

$$H_{1i} : \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_{i-1} < \theta_i, 1 \leq i \leq k$$

的檢定，提出成對 (Pairwise) 統計量及組合群組 (Combined-groups) 統計量。成對檢定是比較個別處理組與對照組的差異；組合群組檢定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。第一節中提出廣義的 Behrens-Fisher 問題中的推廣成對檢定，第二節則推廣 Chen (1999) 的組合群組無母數檢定至廣義的 Behrens-Fisher 問題上。上述檢定方法採用不同的統計量，但是皆執行 Tamhane 等人 (1996) 的降階封閉檢定過程。

3.1 成對檢定

在一般廣義 Behrens-Fisher 問題之下，本節考慮修正的 U_{0i}^* 統計量。假設 $X_{i1}, X_{i2}, \dots, X_{in_i}, i = 0, 1, \dots, k$ ，是 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本，其分別服從連續的分布函數 $F_0(x), F_1(x), \dots, F_k(x)$ 。由 Chen 和 Wolfe (1990) 的結果可以進一步推導出

$$Cov(U_{0i}, U_{0j}) = n_0 n_i n_j \phi_{ij0}$$

其中

$$\phi_{ij0} = \int F_i F_j dF_0 - \left(\int F_i dF_0 \right) \left(\int F_j dF_0 \right)$$

利用累積經驗分布函數 F_{n_i} 估計分布 F_i ，令 P_{ij}^v 為 X_{jv} 在第 i 個樣本資料中的定位，亦即

$$P_{ij}^v = n_i F_{n_i}(X_{jv}) = \sum_{u=1}^{n_i} I(X_{jv} - X_{iu}), v=1, \dots, n_j \quad i \neq j$$

再令

$$\bar{P}_{ij} = \frac{\sum_{v=1}^{n_j} P_{ij}^v}{n_j}$$

則 $Cov(U_{oi}, U_{oj})$ 的估計值為

$$\widehat{Cov}(U_{oi}, U_{oj}) = n_0 n_i n_j \hat{\phi}_{ij0} \quad (3.1)$$

其中 $\hat{\phi}_{ij0} = \int F_{n_i} F_{n_j} dF_{n_0} - \left(\int F_{n_i} dF_{n_0} \right) \left(\int F_{n_j} dF_{n_0} \right)$

$$= \frac{1}{n_i n_j n_0} \sum_{v=1}^{n_i} (P_{i0}^v - \bar{P}_{i0}) (P_{j0}^v - \bar{P}_{j0}) \quad i, j = 1, \dots, k$$

直接引用 Fligner-Policello 的結果，則 $Var(U_{oi})$ 估計值為

$$\widehat{Var}(U_{oi}) = \sum_{v=1}^{n_i} (P_{oi}^v - \bar{P}_{oi})^2 + \sum_{v=1}^{n_0} (P_{i0}^v - \bar{P}_{i0})^2 + \bar{P}_{oi} \bar{P}_{i0}$$

再令

$$\hat{U}_{oi} = \frac{U_{oi} - E(U_{oi})}{\sqrt{\widehat{Var}^*(U_{oi})}}, i=1, 2, \dots, k$$

則隨機向量 $(\hat{U}_{01}, \hat{U}_{02}, \dots, \hat{U}_{0k})$ 的漸進虛無分布是一個 k 維常態分布，其

期望值為零向量，相關係數矩陣為

$$R = (r_{ij}) = \begin{cases} 1 & i = j \\ \frac{\widehat{Cov}(U_{0i}, U_{0j})}{\sqrt{\widehat{Var}(U_{0i})\widehat{Var}(U_{0j})}} & i \neq j \end{cases}$$

3.2 組合群組檢定

本節在廣義 Behrens-Fisher 問題之下，提出一個 Mann-Whitney 修正檢定。Chen (1999) 考慮比較第 i 個劑量水準處理組 ($1 \leq i \leq k$) 與合併前 $i-1$ 個非零之劑量水準處理組和零劑量對照組的雙樣本 Mann-Whitney (1947) 統計量為

$$G_i = \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{u=1}^{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} I(X_{iu} - X_{jv}) \quad , \quad i=1, 2, \dots, k$$

此時，在廣義 Behrens-Fisher 問題中，期望值仍為 $\frac{n_i N_{i-1}}{2}$ ，但是變異數已經不是 $\frac{n_i N_{i-1} (N_i + 1)}{12}$ ，其中 $N_i = \sum_{j=0}^i n_j$ 。因此修正 G_i 必須先求出 $Var(G_i)$ ，然後加以估計。

先將 G_i 展為

$$\begin{aligned} G_i &= \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{u=1}^{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} I(X_{iu} - X_{jv}) \\ &= U_{0i} + U_{1i} + \dots + U_{i-1,i} \end{aligned}$$

其中 U_{ji} 為比較第 i 組與第 j 組的 Mann-Whitney 統計量。

因此，

$$Var(G_i) = Var(U_{0i} + U_{1i} + \dots + U_{i-1,i})$$

$$= \sum_{j=0}^{i-1} \text{Var}(U_{ji}) + 2 \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{j'=1}^{i-1} \text{Cov}(U_{ji}, U_{j'i})$$

由 Birnbaum 與 Klose (1957) 的結果得知：

$$\text{Var}(U_{ji}) = n_j n_i \{ (n_i - 1) \phi_{ij} + (n_j - 1) \phi_{ji} + \pi_{ij} \pi_{ji} \}$$

由第二章第五節 Chen 和 Wolfe (1990) 共變異數穩健估計中，進一步推導出

$$\text{Cov}(U_{ji}, U_{j'i}) = n_j n_j n_i \phi_{j'ji}$$

其中

$$\pi_{ji} = P(X_i > X_j) = \int F_j dF_i$$

$$\pi_{ij} = P(X_j > X_i) = \int F_i dF_j$$

$$\phi_{ij} = \int F_i^2 dF_j - \left(\int F_i dF_j \right)^2$$

$$\phi_{ji} = \int F_j^2 dF_i - \left(\int F_j dF_i \right)^2$$

$$\phi_{j'ji} = \int F_j F_{j'} dF_i - \left(\int F_j dF_i \right) \left(\int F_{j'} dF_i \right)$$

令

$$P_{ji}^v = n_j F_{n_j}(X_{iv}) = \sum_{u=1}^{n_j} I(X_{iv} - X_{ju}), v = 1, \dots, n_i$$

$$P_{ij}^v = n_i F_{n_i}(X_{jv}) = \sum_{u=1}^{n_i} I(X_{jv} - X_{iu}), v = 1, \dots, n_j$$

則

$$\hat{\pi}_{ji} = \frac{\overline{P_{ji}}}{n_j}$$

$$\hat{\pi}_{ij} = \frac{\overline{P_{ij}}}{n_i}$$

$$\hat{\phi}_{jji} = \frac{1}{n_j^2 n_i} \sum_{v=1}^{n_i} (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji})^2$$

$$\hat{\phi}_{ijj} = \frac{1}{n_i^2 n_j} \sum_{v=1}^{n_j} (P_{ij}^v - \bar{P}_{ij})^2$$

$$\hat{\phi}_{jji} = \frac{1}{n_j n_j n_i} \sum_{v=1}^{n_i} (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji}) (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji})$$

其中

$$\bar{P}_{ji} = \frac{\sum_{v=1}^{n_i} P_{ji}^v}{n_j}$$

$$\bar{P}_{ij} = \frac{\sum_{v=1}^{n_j} P_{ij}^v}{n_i}$$

因此，可得 $Var(U_{ji})$ 和 $Cov(U_{ji}, U_{ji})$ 的估計值分別為

$$\begin{aligned} \widehat{Var}(U_{ji}) &= n_j n_i \left\{ (n_i - 1) \hat{\phi}_{ijj} + (n_j - 1) \hat{\phi}_{jji} + \hat{\pi}_{ij} \hat{\pi}_{ji} \right\} \\ &= \frac{n_i - 1}{n_j} \sum_{v=1}^{n_i} (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji})^2 + \frac{n_j - 1}{n_i} \sum_{v=1}^{n_j} (P_{ij}^v - \bar{P}_{ij})^2 + \bar{P}_{ji} \bar{P}_{ij} \end{aligned}$$

和

$$\begin{aligned} \widehat{Cov}(U_{ji}, U_{ji}) &= n_j n_j n_i \hat{\phi}_{jji} \\ &= \sum_{v=1}^{n_i} (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji}) (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji}) \end{aligned} \quad (3.3)$$

因為 $(n_i - 1)/n_i$ 可以由 1 近似之， $\widehat{Var}(U_{ji})$ 可進一步改寫成

$$\widehat{Var}^*(U_{ji}) = \sum_{v=1}^{n_i} (P_{ji}^v - \bar{P}_{ji})^2 + \sum_{v=1}^{n_j} (P_{ij}^v - \bar{P}_{ij})^2 + \bar{P}_{ji} \bar{P}_{ij} \quad (3.4)$$

因此可得

$$\widehat{Var}^*(G_i) = \widehat{Var}(U_{0i} + U_{1i} + \cdots + U_{i-1,i})$$

$$= \sum_{j=0}^{i-1} \widehat{Var}^*(U_{ji}) + 2 \sum_{j=0}^{i-1} \sum_{j'=1}^{i-1} \widehat{Cov}(U_{ji}, U_{j'i})$$

其中 $\widehat{Var}^*(U_{ji})$ 及 $\widehat{Cov}(U_{ji}, U_{j'i})$ 如 (3.3) 和 (3.4) 所示。

令

$$\widehat{G}_i = \frac{G_i - E(G_i)}{\sqrt{\widehat{Var}^*(G_i)}} \quad , \quad i = 1, 2, \dots, k$$

因為 $Cov(G_i, G_j)$ 為零，隨機向量 $(\widehat{G}_1, \widehat{G}_2, \dots, \widehat{G}_k)$ 的漸近虛無分布可以近似為一個 k 維標準常態分布，其期望值為零向量，相關係數矩陣為單位矩陣的 k 維標準常態分布。亦即 $\widehat{G}_1, \widehat{G}_2, \dots, \widehat{G}_k$ 之分布可由相互獨立之標準常態分布近似之。

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設。根據 Chen 和 Jang (2002) 的結果得知，假設檢定統計量為 t_1, \dots, t_k ，經過排序得到 $t_{(1)} \leq \dots \leq t_{(k)}$ ，首先定義在虛無假說 H_{0m} 下未調整之 p 值為

$$p_m = P\{\max(T_1, \dots, T_m) \geq t_{(m)} | H_{0m}\} \quad , \quad 1 \leq m \leq k$$

則根據 Wright (1992) 結果，調整之 p 值為

$$p_m^* = \max(p_m, p_{m+1}, \dots, p_k)$$

本文採用封閉降階方法鑑別 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。

第四章 模擬研究

4.1 模擬方法

本章使用蒙地卡羅 (Monte Carlo) 模擬方法，比較鑑別 MED 多重檢定方法的實驗誤差率 (EWE)、族誤差率 (FWE)、檢定力 (Power) 及偏誤 (Bias)。這些多重鑑定包含成對對比檢定 P ，成對檢定 \hat{U} 和 U 以及組合對比檢定 H ，組合群組檢定的 \hat{G} 和 G 檢定。其中 P 和 H 是在常態分布假設下的檢定， U 和 G 是針對位置參數檢定的無母數方法，至於 \hat{U} 和 \hat{G} 則是本文針對廣義 Behrens-Fisher 問題的無母數方法。首先比較此六種檢定在虛無假設 ($H_0: \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_k$) 之下，當各組變異或尺度參數相同或可能不相同時，其顯著水準 (Significance level) 或實驗誤差率 (Experimentwise error rate, 簡記 EWE) 的變化。此外，也針對在對立假說 ($H_{1i}: \theta_0 = \theta_1 = \dots < \theta_i, i = 1, 2, \dots, k$) 之下，當各處理組變異相同或分散度相同時，比較上述六種檢定方法的族誤差率 (FWE)、檢定力 (Power) 及偏誤 (Bias)。

本文的顯著水準模擬研究考慮具 $k=3, 4$ 個處理組與一個對照組的一元配置平衡實驗設計，即 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$ ，各組資料服從具有不同的均數為或位置參數為 θ_i (對照組為 $\theta_0 = 0$) 但具有相同變異數或尺度參數 σ^2 的各種分布，包含常態分布 (Normal distribution)、邏吉司

分布 (Logistic distribution) 及科西分布 (Cauchy distribution)。就對照組或零劑量水準而言,所選擇的是由均數為零以及標準差(Standard deviation) 為 1 和 3 的常態分布, 記為 $N(0,1)$ 及 $N(0,9)$; 邏吉司分布是由位置參數為零以及尺度參數為 1 和 2 所組成, 記為 $LG(0,1)$ 及 $LG(0,2)$; 科西分布則選擇位置參數為零以及尺度參數為 1, 記為 $C(0,1)$ 。利用 International Mathematical and Statistical Library (簡稱 IMSL) 中的 RNNOR、RNUN 及 RNCHY 指令, 生成常態分布、邏吉司分布以及科西分布的隨機變數。

本章模擬次數為 10000 次, 根據模擬樣本資料計算相關統計量, 經多重檢定後, 藉以估計各種多重檢定的實驗誤差率 (EWE)、族誤差率 (FWE)、正確鑑別 MED 的檢定力 (Power) 和鑑別偏誤 (Bias), 即 $E(M\hat{E}D) - MED$ 。值得一提的是估計偏誤時, 若鑑別結果 MED 不在研究的劑量中, 則 $M\hat{E}D = k+1$ 。因此, 在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 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 $0.005 (\approx \sqrt{(0.5) \times (0.5) / 10000})$ 。相關模擬結果列於表 1 至表 4。

本文中 \hat{U} 檢定之極限分布為多維常態分布, 但是其共變異數矩陣未知, 故採用估計之共變異數矩陣, 以模擬方式求得其抽樣分布之近似百分位。利用 10000 次模擬, 在各組皆具相同尺度參數下之常態分

布下，計算 $\max\{\hat{U}_{01}, \dots, \hat{U}_{0k}\}$ ，然後將此 10000 個數值由大至小順序排列，取出第 100、500、1000 位置的數值，分別列為 \hat{U} 檢定顯著水準為 0.01、0.05、0.1 之臨界值 (Critical value)。這些可未來應用的臨界值列於表 5。

4.2 模擬結果

根據表 1 的估計實驗誤差率可看出在各組變異或尺度參數皆相同時，六種檢定皆能合理的維持其名目水準 0.05。事實上，就廣義的 Behrens-Fisher 問題修正的無母數方法 \hat{U} 和 \hat{G} 檢定，在各組變異或尺度參數不同時，亦能合理的維持其顯著水準。但是，只要尺度參數稍有變化， U 和 G 兩種無母數檢定便無法維持名目水準，在尺度參數變化越大下，表現尤其明顯。檢定 P 和 H 因為需要在具有相同變異數的常態分布之下才能維持其名目顯著水準，因此只要各組變異或尺度參數不同，或者分布嚴重偏離常態時，便無法維持名目顯著水準，特別是在厚尾 (Heavy-tailed) 的科西分布之下，P 和 H 檢定的表現最差，估計的顯著水準嚴重偏低。值得一提的是，在常態或邏吉司分布下，成對對比檢定 P 唯有在變異數非常極端變化時，其顯著水準才會偏高或偏低。若變異數差別不大，亦能合理維持其名目顯著水準。

表 2 為 $k=3, 4$ 之估計族誤差率，由表 2 可看出 FWE 皆能合理控制在 $0.05+3(0.02)=0.056$ 之內。整體而言，成對檢定所得之族誤差

率比組合群組檢定所得之族誤差率高，即在組合群組檢定較族誤差率表現相對保守。

表 3 為 $k=3$ 、 4 之估計檢定力。在檢定力 (Power) 表現方面，不論 $k=3$ 或 4 ，在常態分布、線性順序和階層順序下，母數方法之檢定力比無母數方法之檢定力高，也就是 P 檢定比 \hat{U} 、 U 檢定高， H 檢定比 \hat{G} 、 G 檢定高。整體而言皆以 H 檢定表現最佳。在邏吉司分布方面，結論與常態分布相同，以 H 檢定表現較佳。整體而言以 H 檢定表現最佳。大致來說，若 MED 為 1 時，組合群組檢定皆會比成對對比檢定具有較高的檢定力；但是若 MED 大於 1 時，組合群組檢定則會高於成對檢定。值得一提 U 和 \hat{U} 檢定之檢定力相當， G 和 \hat{G} 檢定檢定力相當，且 \hat{U} 和 \hat{G} 檢定在母體變異或分散度不相同時亦能合理維持其名目顯著水準。因此，本文建議在建議當藥物劑量反應並非完全符合常態分布或是各劑量組變異或分散度不盡相同時，成對檢定或當 $MED=1$ 時使用 \hat{U} 檢定取代 U 檢定，在組合群組檢定時或 MED 大於 1 時使用 \hat{G} 檢定取代 G 檢定。

表 4 為 $k=3$ 、 4 之估計偏誤。在偏誤 (Bias) 的表現方面，若偏誤越大，則表示該檢定越差；相反的，若偏誤越小，則表示該檢定越佳。由模擬結果得知若檢定力估計結果越大，則偏誤結果越小。在 $k=3$ 方面，常態分布以 H 檢定最佳， U 檢定次之；邏吉司分布以 P 檢定

最佳， \hat{U} 檢定次之。在 $k=4$ 方面，常態分布以 P 檢定最佳，H 檢定次之；邏吉司分布亦同。值得注意的是偏誤為正為高估真正的 MED，偏誤為負為低估真正的 MED。

第五章 實例分析

在此引用 Tamhane 和 Logan (2002) 分析之實例資料進行分析，每一節內介紹常態分布下有母數方法、無母數方法及 Behrens-Fisher 問題下的無母數方法的分析及結果。

某一藥廠進行一個有關治療膝關節炎新藥的第 II 期臨床試驗，在這個隨機指派、雙盲、控制安慰劑的試驗設計中，共有 370 個病人隨機指派接受 5 個不同的處理組（劑量 0, 1, 2, 3, 及 4, 其中劑量 0 為安慰劑）。針對每一位病人，在試驗開始及四個禮拜的試驗結束後測量有效性及安全性的觀測值。本文僅引用有關有效性的變數 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) 分數。WOMAC 分數是一個混合痛苦程度、僵硬程度、身體功能的計分，分為 0-10。WOMAC 的增加表示疾病條件的改善。

由於所有權的原因，上述真實的資料並未披露，因此本文利用資料的平均數及樣本變異數在完全處理平衡設計之下，模擬生成一筆資料。相關統計資料列於表 6。各處理組合下之實驗單位數皆為 70

($n_0 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = 70$)，總樣本數為 350。利用提出的多重檢定方法鑑別最低有效劑量 (MED)，本文討論的檢定方法鑑別的 MED (即 $M\hat{E}D$) 及其對應的調整 p 值列於表 7。

5.1 成對檢定

\hat{U} 檢定在 $\alpha=0.05$ 之下各步驟的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.939, c_3 = 2.081, c_4 = 2.190$$

經過計算可得

$$[\hat{U}_{01} \quad \hat{U}_{02} \quad \hat{U}_{03} \quad \hat{U}_{04}] = [2.247 \quad 2.407 \quad 3.307 \quad 4.130]$$

第一步令 $k_1 = 4$ ，因為

$$\max\{\hat{U}_{01}, \dots, \hat{U}_{04}\} = \hat{U}_{04} = 4.130 \geq c_4 = 2.190 \quad (p_4 = 0.000), \text{ 所以劑量 4}$$

比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_2 = 3$ ，因為

$$\max\{\hat{U}_{01}, \dots, \hat{U}_{03}\} = \hat{U}_{03} = 3.307 \geq c_3 = 2.081 \quad (p_3 = 0.001), \text{ 所以劑量 3}$$

比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_3 = 2$ ，因為

$$\max\{\hat{U}_{01}, \hat{U}_{02}\} = \hat{U}_{02} = 2.407 \geq c_2 = 1.939 \quad (p_2 = 0.008), \text{ 所以劑量 2 比}$$

安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_4 = 1$ ，因為 $\hat{U}_{01} = 2.247 \geq c_1 = 1.645$

($p_1 = 0.012$)，因此，在 $\alpha = 0.05$ 之下， \hat{U} 檢定估計 MED 為劑量 1。

調整後之 p 值為

$$p_1^* = \max\{p_1, p_2, p_3, p_4\} = 0.012$$

U 檢定在 $\alpha=0.05$ 之下各步驟的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.920, c_3 = 2.060, c_4 = 2.160$$

經過計算可得

$$[U_{01}^* \quad U_{02}^* \quad U_{03}^* \quad U_{04}^*] = [2.205 \quad 2.351 \quad 3.130 \quad 3.788]$$

第一步令 $k_1 = 4$, 因為

$$\max\{U_{01}^*, \dots, U_{04}^*\} = U_{04}^* = 3.788 \geq c_4 = 2.160 \quad (p_4 = 0.000), \text{ 所以劑量 4}$$

比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_2 = 3$, 因為

$$\max\{U_{01}^*, \dots, U_{03}^*\} = U_{03}^* = 3.130 \geq c_3 = 2.060 \quad (p_3 = 0.001), \text{ 所以劑量 3}$$

比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_3 = 2$, 因為

$$\max\{U_{01}^*, U_{02}^*\} = U_{02}^* = 2.351 \geq c_2 = 1.920 \quad (p_2 = 0.009), \text{ 所以劑量 2 比安}$$

慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_4 = 1$, 因為 $U_{01}^* = 2.205 \geq c_1 = 1.645$

($p_1 = 0.013$), 因此 , 在 $\alpha = 0.05$ 之下 , U 檢定估計 MED 為劑量 1。

調整後之 p 值為

$$p_1^* = \max\{p_1, p_2, p_3, p_4\} = 0.013$$

P 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步驟的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.916, c_3 = 2.060, c_4 = 2.160$$

經過計算可得

$$[P_1 \quad P_2 \quad P_3 \quad P_4] = [2.173 \quad 2.305 \quad 3.421 \quad 4.218]$$

第一步令 $k_1 = 4$, 因為

$$\max\{P_1, \dots, P_4\} = P_4 = 4.218 \geq c_4 = 2.160 \quad (p_4 = 0.000), \text{ 所以劑量 4 比安}$$

慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_2 = 3$, 因為

$$\max\{P_1, \dots, P_3\} = P_3 = 3.421 \geq c_3 = 2.060 \quad (p_3 = 0.000), \text{ 所以劑量 3 比安}$$

慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_3 = 2$, 因為

$\max\{P_1, P_2\} = P_2 = 2.305 \geq c_2 = 1.916$ ($p_2 = 0.011$), 所以劑量 2 比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_4 = 1$, 因為 $P_1 = 2.173 \geq c_1 = 1.645$ ($p_1 = 0.015$), 因此, 在 $\alpha = 0.05$ 之下, P 檢定估計 MED 為劑量 1。調整後之 p 值為

$$p_1^* = \max\{p_1, p_2, p_3, p_4\} = 0.015$$

5.2 組合群組檢定

\hat{G} 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步驟的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.954, c_3 = 2.121, c_4 = 2.234$$

經過計算可得

$$[\hat{G}_1 \quad \hat{G}_2 \quad \hat{G}_3 \quad \hat{G}_4] = [2.292 \quad 1.395 \quad 2.042 \quad 2.635]$$

第一步令 $k_1 = 4$, 因為

$\max\{\hat{G}_1, \dots, \hat{G}_4\} = \hat{G}_4 = 2.635 \geq c_4 = 2.234$ ($p_4 = 0.004$), 所以劑量 4 比

安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_2 = 3$, 因為

$\max\{\hat{G}_1, \dots, \hat{G}_3\} = \hat{G}_1 = 2.292 \geq c_1 = 1.645$ ($p_1 = 0.011$), 所以劑量 1 比安

慰劑具有顯著效應。因此, 在 $\alpha = 0.05$ 之下, \hat{G} 檢定估計 MED 為劑量 1。調整後之 p 值為

$$p_1^* = \max\{p_1, p_4\} = 0.011$$

G 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步驟的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.645, c_2 = 1.954, c_3 = 2.121, c_4 = 2.234$$

經過計算可得

$$[G_1 \ G_2 \ G_3 \ G_4] = [2.292 \ 1.361 \ 2.142 \ 2.533]$$

第一步令 $k_1 = 4$, 因為

$$\max\{G_1, \dots, G_4\} = G_4 = 2.533 \geq c_4 = 2.234 \quad (p_4 = 0.006), \text{ 所以劑量 4 比}$$

安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_2 = 3$, 因為

$$\max\{G_1, \dots, G_3\} = G_1 = 2.292 \geq c_1 = 1.645 \quad (p_1 = 0.013), \text{ 所以劑量 1 比安}$$

慰劑具有顯著效應。因此, 在 $\alpha = 0.05$ 之下, G 檢定估計 MED 為劑

量 1。調整後之 p 值為

$$p_1^* = \max\{p_1, p_4\} = 0.013$$

H 檢定在 $\alpha = 0.05$ 之下各步驟的檢定臨界值分別為

$$c_1 = 1.734 \quad , c_2 = 2.044 \quad , c_3 = 2.202 \quad , c_4 = 2.307$$

經過計算可得

$$[H_1 \ H_2 \ H_3 \ H_4] = [2.173 \ 1.407 \ 2.362 \ 2.837]$$

第一步令 $k_1 = 4$, 因為 $\max\{H_1, \dots, H_4\} = H_4 = 2.837 \geq c_4 = 2.307$

($p_4 = 0.002$), 所以劑量 4 比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定

$k_2 = 3$, 因為 $\max\{H_1, \dots, H_3\} = H_3 = 2.362 \geq c_3 = 2.202$ ($p_3 = 0.009$), 所

以劑量 3 比安慰劑具有顯著效應。進一步檢定 $k_3 = 2$, 因為

$\max\{H_1, H_2\} = H_1 = 2.173 \geq c_1 = 1.734$ ($p_1 = 0.015$), 所以劑量 1 比安慰

劑具有顯著效應。因此, 在 $\alpha = 0.05$ 之下, H 對比檢定估計 MED 為

劑量 1。調整後之 p 值為

$$p_1^* = \max\{p_1, p_3, p_4\} = 0.015$$

由以上分析結果得知，六種多重檢定比較皆具有相同的結論，即鑑別最低有效劑量皆為劑量 1 ($M\hat{E}D=1$)，鑑別結果一致。與 Tamhane 和 Logan (2002) 之結果不相同 ($M\hat{E}D=3$)，可能與本文採用模擬資料以及 Tamhane 和 Logan (2002) 有設立門檻值有關。雖然 \hat{G} 檢定的計算過程繁複，但是就 $M\hat{E}D=1$ 而言其對應的調整 p 值最小，為 0.011。

第六章 結論與未來研究

本文在一元配置設計的臨床實驗提出成對統計量與組合群組統計量，針對廣義之 Behrens-Fisher 問題建立一個封閉性的多重檢定方法來進行藥物最低有效劑量 (MED) 之穩健鑑別。本文研究結果顯示，當各劑量組變異或分散度不盡相同時，僅有本文所提出新的兩種修正統計量能夠維持顯著名目水準，且檢定力與未修正之雙樣本 Mann-Whitney 檢定相當。因此，雖然此二新的檢定計算過程繁複，本文仍然建議當藥物劑量反應並非完全符合常態分布或是各劑量組變異或分散度不盡相同時，使用本文提出兩種新的 Mann-Whitney 修正檢定統計量。

本文僅考慮廣義 Behrens-Fisher 問題在最低有效劑量的鑑別，在 Tamhane 等人 (2001) 及 Tamhane 和 Logan (2002) 已提出最大安全劑量之鑑別 (Maximum safety dose, 簡記 MAXSD)，未來研究建議同時鑑別最大安全劑量及最低有效劑量。此外，Tamhane 和 Logan (2002) 建議設立一個藥效的門檻值，凡劑量水準的平均反應比零劑量組的平均反應高過此一門檻值才宣稱有效劑量。未來相關的無母數或穩健的鑑別方法也可應用研究如何納入此一門檻值建立是當鑑別或檢定。

許多實例資料並非只有單一變數，例如藥效的衡量不但有血液中最高濃度 (C_{max})，也有達到此一最高濃度之反應時間 (T_{max})。因此未來研究可針對多維變數進行最低有效劑量之鑑別。

表 1:當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之估計顯著水準或實驗誤差率 (EWE)

(a) $k=3$

分布	σ_1/σ_0	σ_2/σ_0	σ_3/σ_0	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布	1	1	1	0.048	0.045	0.053	0.050	0.047	0.050
	1	1	2	0.052	0.050	0.050	0.046	0.068	0.068
	1	2	3	0.056	0.060	0.047	0.049	0.083	0.076
	1	2	5	0.053	0.065	0.067	0.056	0.095	0.097
	1	3	5	0.054	0.070	0.057	0.056	0.098	0.087
	2	3	5	0.048	0.076	0.044	0.044	0.090	0.079
邏吉司分布	1	1	1	0.052	0.047	0.057	0.050	0.048	0.054
	1	1	2	0.055	0.054	0.057	0.046	0.065	0.070
	1	2	3	0.057	0.062	0.052	0.049	0.082	0.077
	1	2	5	0.055	0.066	0.067	0.056	0.093	0.097
	1	3	5	0.057	0.071	0.058	0.056	0.097	0.088
	2	3	5	0.049	0.075	0.049	0.044	0.088	0.080
科西分布	1	1	1	0.049	0.044	0.033	0.044	0.047	0.031
	1	1	2	0.050	0.053	0.032	0.057	0.068	0.035
	1	2	3	0.053	0.067	0.029	0.056	0.067	0.041
	1	2	5	0.043	0.077	0.034	0.045	0.075	0.050
	1	3	5	0.055	0.084	0.029	0.045	0.078	0.049
	2	3	5	0.044	0.089	0.025	0.049	0.071	0.043

續表 1: (b) k=4

分布	σ_1/σ_0	σ_2/σ_0	σ_3/σ_0	σ_4/σ_0	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布	1	1	1	1	0.050	0.042	0.051	0.050	0.046	0.049
	1	1	1	2	0.055	0.043	0.053	0.048	0.067	0.074
	1	1	2	3	0.058	0.048	0.056	0.044	0.090	0.090
	1	1	2	5	0.058	0.054	0.074	0.045	0.104	0.112
	1	2	2	2	0.054	0.051	0.036	0.042	0.074	0.065
	1	2	3	5	0.053	0.062	0.056	0.042	0.109	0.099
	1	3	5	7	0.053	0.075	0.053	0.048	0.123	0.099
	2	2	3	5	0.057	0.066	0.058	0.046	0.097	0.083
	2	3	5	7	0.057	0.080	0.058	0.049	0.112	0.094
邏吉司 分布	1	1	1	1	0.048	0.045	0.049	0.048	0.047	0.051
	1	1	1	2	0.052	0.046	0.048	0.046	0.063	0.068
	1	1	2	3	0.058	0.047	0.049	0.044	0.084	0.087
	1	1	2	5	0.054	0.051	0.070	0.043	0.096	0.109
	1	2	2	2	0.059	0.046	0.036	0.040	0.075	0.066
	1	2	3	5	0.055	0.059	0.052	0.048	0.104	0.095
	1	3	5	7	0.052	0.069	0.048	0.046	0.118	0.097
	2	2	3	5	0.057	0.068	0.044	0.056	0.091	0.086
	2	3	5	7	0.054	0.072	0.038	0.052	0.106	0.093
科西分布	1	1	1	1	0.052	0.044	0.034	0.046	0.045	0.038
	1	1	1	2	0.055	0.041	0.033	0.045	0.055	0.041
	1	1	2	3	0.057	0.044	0.031	0.042	0.070	0.051
	1	1	2	5	0.057	0.047	0.036	0.041	0.079	0.063
	1	2	2	2	0.055	0.044	0.028	0.041	0.066	0.044
	1	2	3	5	0.052	0.061	0.030	0.048	0.083	0.058
	1	3	5	7	0.054	0.059	0.029	0.043	0.095	0.060
	2	2	3	5	0.053	0.064	0.025	0.045	0.075	0.051
	2	3	5	7	0.054	0.062	0.024	0.044	0.086	0.056

表 2: 當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 時之估計族誤差率 (FWE)

(a) $k=3$

分布	族誤差率								
	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布 N(0,1)	0	0	3	0.021	0.045	0.056	0.032	0.048	0.048
	0	3	3	0.019	0.050	0.055	0.018	0.050	0.047
	3	3	3	-	-	-	-	-	-
	0	2	3	0.027	0.050	0.054	0.028	0.050	0.047
	1	2	3	-	-	-	-	-	-
	0	3	2	0.024	0.050	0.055	0.026	0.050	0.047
	0	3	0	0.025	0.050	0.055	0.027	0.050	0.047
	2	3	2	-	-	-	-	-	-
	2	3	0	-	-	-	-	-	-
常態分布 N(0,9)	0	0	3	0.046	0.041	0.052	0.043	0.042	0.044
	0	3	3	0.053	0.050	0.049	0.039	0.038	0.039
	3	3	3	-	-	-	-	-	-
	0	2	3	0.045	0.043	0.044	0.026	0.028	0.031
	1	2	3	-	-	-	-	-	-
	0	3	2	0.050	0.046	0.043	0.034	0.036	0.038
	0	3	0	0.049	0.045	0.042	0.034	0.036	0.038
	2	3	2	-	-	-	-	-	-
	2	3	0	-	-	-	-	-	-

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

續表 2: (a) k=3

分布	族誤差率								
	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
邏吉司分布	0	0	3	0.039	0.047	0.056	0.047	0.048	0.048
LG(0,1)	0	3	3	0.041	0.054	0.055	0.039	0.054	0.046
	3	3	3	-	-	-	-	-	-
	0	2	3	0.044	0.053	0.054	0.037	0.049	0.042
	1	2	3	-	-	-	-	-	-
	0	3	2	0.048	0.054	0.055	0.042	0.053	0.046
	0	3	0	0.050	0.054	0.055	0.043	0.053	0.046
	2	3	2	-	-	-	-	-	-
	2	3	0	-	-	-	-	-	-
邏吉司分布	0	0	3	0.045	0.043	0.053	0.039	0.039	0.044
LG(0,2)	0	3	3	0.050	0.049	0.051	0.031	0.037	0.035
	3	3	3	-	-	-	-	-	-
	0	2	3	0.043	0.041	0.045	0.024	0.027	0.029
	1	2	3	-	-	-	-	-	-
	0	3	2	0.050	0.047	0.051	0.031	0.036	0.034
	0	3	0	0.049	0.046	0.050	0.030	0.035	0.034
	2	3	2	-	-	-	-	-	-
	2	3	0	-	-	-	-	-	-

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

續表 2: (b) k=4

分布	族誤差率										
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H	
常態分布	0	0	0	4	0.019	0.043	0.055	0.014	0.045	0.048	
N(0,1)	0	0	4	4	0.017	0.049	0.054	0.006	0.052	0.048	
	0	4	4	4	0.017	0.054	0.053	0.002	0.054	0.044	
	4	4	4	4	-	-	-	-	-	-	
	0	0	3	4	0.017	0.054	0.054	0.011	0.052	0.048	
	0	2	3	4	0.023	0.054	0.053	0.006	0.054	0.044	
	1	2	3	4	-	-	-	-	-	-	
	0	0	4	0	0.020	0.049	0.054	0.013	0.052	0.048	
	0	0	4	3	0.010	0.049	0.054	0.010	0.052	0.048	
	0	3	4	3	0.012	0.054	0.053	0.006	0.054	0.044	
	0	3	4	0	0.013	0.054	0.053	0.007	0.054	0.044	
	0	4	0	0	0.035	0.054	0.053	0.008	0.054	0.044	
	3	4	2	1	-	-	-	-	-	-	
	4	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
	常態分布	0	0	0	4	0.044	0.043	0.050	0.038	0.043	0.046
	N(0,9)	0	0	4	4	0.042	0.047	0.050	0.045	0.048	0.046
0		4	4	4	0.050	0.052	0.050	0.045	0.049	0.042	
4		4	4	4	-	-	-	-	-	-	
0		0	3	4	0.042	0.045	0.049	0.041	0.043	0.041	
0		2	3	4	0.041	0.041	0.042	0.024	0.028	0.027	
1		2	3	4	-	-	-	-	-	-	
0		0	4	0	0.044	0.047	0.054	0.046	0.047	0.045	
0		0	4	3	0.044	0.047	0.054	0.046	0.048	0.045	
0		3	4	0	0.052	0.050	0.051	0.033	0.039	0.036	
0		4	0	0	0.055	0.051	0.052	0.037	0.046	0.041	
3		4	2	1	-	-	-	-	-	-	
4		0	0	0	-	-	-	-	-	-	

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

續表 2: (b) k=4

分布	族誤差率										
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H	
邏吉司	0	0	0	4	0.024	0.043	0.058	0.038	0.047	0.049	
分布	0	0	4	4	0.016	0.046	0.055	0.034	0.048	0.045	
LG(0,1)	0	4	4	4	0.019	0.052	0.054	0.028	0.052	0.045	
	4	4	4	4	-	-	-	-	-	-	
	0	0	3	4	0.021	0.046	0.055	0.037	0.045	0.045	
	0	2	3	4	0.028	0.050	0.053	0.029	0.048	0.040	
	1	2	3	4	-	-	-	-	-	-	
	0	0	4	0	0.025	0.046	0.055	0.042	0.048	0.045	
	0	0	4	3	0.022	0.046	0.055	0.040	0.048	0.045	
	0	3	4	3	0.029	0.052	0.054	0.032	0.052	0.045	
	0	3	4	0	0.032	0.052	0.054	0.034	0.052	0.045	
	0	4	0	0	0.036	0.052	0.054	0.038	0.052	0.045	
	3	4	2	1	-	-	-	-	-	-	
	4	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
	邏吉司	0	0	0	4	0.045	0.042	0.056	0.036	0.045	0.047
	分布	0	0	4	4	0.043	0.044	0.054	0.041	0.044	0.042
LG(0,2)	0	4	4	4	0.048	0.050	0.053	0.040	0.042	0.037	
	4	4	4	4	-	-	-	-	-	-	
	0	0	3	4	0.041	0.042	0.051	0.036	0.039	0.040	
	0	2	3	4	0.038	0.038	0.043	0.022	0.026	0.024	
	1	2	3	4	-	-	-	-	-	-	
	0	0	4	0	0.043	0.044	0.054	0.043	0.043	0.041	
	0	0	4	3	0.043	0.044	0.054	0.043	0.043	0.041	
	0	4	0	0	0.049	0.047	0.051	0.032	0.039	0.035	
	3	4	2	1	-	-	-	-	-	-	
	4	0	0	0	-	-	-	-	-	-	

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

表 3:當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 時之估計檢定力 (Power)

(a) $k=3$

檢定力									
分布	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布 N(0,1)	0	0	3	0.955	0.985	0.889	0.968	0.952	0.952
	0	3	3	0.943	0.950	0.898	0.982	0.950	0.953
	3	3	3	1.000	1.000	0.969	1.000	1.000	1.000
	0	2	3	0.946	0.934	0.650	0.964	0.948	0.952
	1	2	3	0.427	0.675	0.328	0.517	0.668	0.686
	0	3	2	0.955	0.950	0.891	0.974	0.950	0.953
	0	3	0	0.950	0.950	0.888	0.973	0.950	0.953
	2	3	2	0.970	0.995	0.787	0.981	0.995	0.996
	2	3	0	0.980	0.995	0.785	0.982	0.995	0.996
	平均檢定力				0.903	0.937	0.787	0.927	0.934
常態分布 N(0,9)	0	0	3	0.450	0.435	0.502	0.698	0.645	0.672
	0	3	3	0.463	0.458	0.526	0.610	0.603	0.645
	3	3	3	0.589	0.577	0.602	0.409	0.479	0.554
	0	2	3	0.226	0.224	0.262	0.334	0.307	0.339
	1	2	3	0.141	0.137	0.152	0.083	0.095	0.108
	0	3	2	0.456	0.447	0.187	0.508	0.586	0.631
	0	3	0	0.446	0.435	0.181	0.499	0.578	0.626
	2	3	2	0.353	0.340	0.160	0.242	0.261	0.303
	2	3	0	0.347	0.339	0.157	0.241	0.259	0.302
	平均檢定力				0.386	0.377	0.303	0.403	0.424

續表 3 : (a) k=3

檢定力										
分布	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H	
邏吉司分布	0	0	3	0.815	0.866	0.889	0.904	0.930	0.939	
LG(0,1)	0	3	3	0.784	0.877	0.898	0.908	0.925	0.934	
	3	3	3	0.822	0.960	0.969	0.881	0.925	0.945	
	0	2	3	0.565	0.618	0.650	0.681	0.750	0.742	
	1	2	3	0.291	0.318	0.328	0.235	0.278	0.268	
	0	3	2	0.806	0.865	0.891	0.889	0.920	0.935	
	0	3	0	0.805	0.858	0.888	0.879	0.915	0.930	
	2	3	2	0.715	0.769	0.787	0.644	0.715	0.724	
	2	3	0	0.717	0.766	0.785	0.642	0.713	0.723	
	平均檢定力				0.702	0.766	0.787	0.740	0.786	0.793
	邏吉司分布	0	0	3	0.340	0.333	0.374	0.514	0.520	0.503
LG(0,2)	0	3	3	0.363	0.360	0.405	0.471	0.473	0.474	
	3	3	3	0.473	0.467	0.502	0.347	0.375	0.401	
	0	2	3	0.176	0.176	0.202	0.207	0.235	0.239	
	1	2	3	0.117	0.112	0.126	0.076	0.079	0.083	
	0	3	2	0.352	0.347	0.393	0.399	0.459	0.465	
	0	3	0	0.343	0.336	0.383	0.392	0.455	0.460	
	2	3	2	0.280	0.271	0.291	0.189	0.200	0.214	
	2	3	0	0.275	0.265	0.287	0.188	0.199	0.213	
	平均檢定力				0.302	0.296	0.329	0.309	0.333	0.339

續表 3 : (b) k=4

分布	檢定力									
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布	0	0	0	4	0.955	0.957	0.945	0.986	0.956	0.952
N(0,1)	0	0	4	4	0.945	0.951	0.946	0.994	0.948	0.952
	0	4	4	4	0.925	0.946	0.947	0.998	0.946	0.956
	4	4	4	4	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	0	0	3	4	0.945	0.951	0.946	0.989	0.948	0.952
	0	2	3	4	0.923	0.930	0.941	0.982	0.944	0.955
	1	2	3	4	0.658	0.678	0.722	0.471	0.671	0.684
	0	0	4	0	0.925	0.951	0.946	0.987	0.948	0.952
	0	0	4	3	0.950	0.951	0.946	0.990	0.948	0.952
	0	3	4	3	0.943	0.946	0.947	0.994	0.946	0.956
	0	3	4	0	0.915	0.946	0.947	0.993	0.946	0.956
	0	4	0	0	0.925	0.946	0.947	0.992	0.946	0.956
	3	4	2	1	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	4	0	0	0	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
				平均檢定力	0.929	0.940	0.941	0.955	0.939	0.945
常態分布	0	0	0	4	0.441	0.658	0.724	0.898	0.859	0.880
N(0,9)	0	0	4	4	0.675	0.674	0.751	0.859	0.847	0.873
	0	4	4	4	0.696	0.712	0.783	0.739	0.817	0.854
	4	4	4	4	0.799	0.827	0.875	0.587	0.723	0.798
	0	0	3	4	0.436	0.423	0.499	0.637	0.625	0.666
	0	2	3	4	0.228	0.229	0.227	0.308	0.294	0.332
	1	2	3	4	0.134	0.134	0.150	0.070	0.089	0.101
	0	0	4	0	0.669	0.654	0.743	0.761	0.830	0.865
	0	0	4	3	0.674	0.663	0.751	0.769	0.837	0.868
	0	3	4	3	0.473	0.475	0.563	0.536	0.605	0.653
	0	3	4	0	0.471	0.477	0.560	0.532	0.603	0.651
	0	4	0	0	0.660	0.653	0.744	0.714	0.786	0.828
	3	4	2	1	0.623	0.611	0.679	0.459	0.505	0.573
	4	0	0	0	0.709	0.700	0.794	0.617	0.664	0.748
				平均檢定力	0.549	0.564	0.632	0.606	0.649	0.692

續表 3 : (b) k=4

分布	檢定力										
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H	
邏吉司	0	0	0	4	0.769	0.944	0.938	0.955	0.952	0.951	
分布	0	0	4	4	0.667	0.945	0.941	0.960	0.952	0.954	
LG(0,1)	0	4	4	4	0.597	0.941	0.943	0.966	0.947	0.954	
	4	4	4	4	0.570	0.998	0.999	0.973	0.993	0.997	
	0	0	3	4	0.680	0.872	0.895	0.913	0.940	0.942	
	0	2	3	4	0.447	0.613	0.652	0.671	0.744	0.741	
	1	2	3	4	0.215	0.320	0.332	0.204	0.280	0.268	
	0	0	4	0	0.773	0.942	0.940	0.948	0.951	0.954	
	0	0	4	3	0.749	0.943	0.941	0.953	0.952	0.954	
	0	3	4	3	0.667	0.883	0.900	0.919	0.929	0.937	
	0	3	4	0	0.687	0.883	0.900	0.917	0.929	0.937	
	0	4	0	0	0.764	0.935	0.940	0.946	0.946	0.953	
	3	4	2	1	0.752	0.968	0.974	0.898	0.948	0.961	
	4	0	0	0	0.804	0.988	0.996	0.944	0.984	0.994	
	平均檢定力					0.653	0.870	0.878	0.869	0.889	0.893
	邏吉司	0	0	0	4	0.532	0.526	0.570	0.735	0.745	0.749
分布	0	0	4	4	0.549	0.548	0.595	0.732	0.751	0.748	
LG(0,2)	0	4	4	4	0.563	0.575	0.625	0.668	0.695	0.703	
	4	4	4	4	0.682	0.702	0.740	0.577	0.579	0.615	
	0	0	3	4	0.343	0.336	0.370	0.491	0.514	0.499	
	0	2	3	4	0.177	0.179	0.199	0.216	0.225	0.223	
	1	2	3	4	0.113	0.110	0.121	0.065	0.072	0.075	
	0	0	4	0	0.542	0.530	0.576	0.633	0.733	0.733	
	0	0	4	3	0.547	0.540	0.586	0.641	0.741	0.738	
	0	3	4	3	0.368	0.371	0.408	0.407	0.472	0.469	
	0	3	4	0	0.366	0.367	0.405	0.405	0.469	0.467	
	0	4	0	0	0.534	0.519	0.572	0.566	0.657	0.668	
	3	4	2	1	0.499	0.490	0.515	0.341	0.384	0.401	
	4	0	0	0	0.508	0.567	0.624	0.481	0.528	0.568	
	平均檢定力					0.452	0.454	0.493	0.497	0.540	0.547

表 4:當 $\alpha=0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 時之估計偏誤 (Bias)

(a) $k=3$

分布	偏誤								
	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布	0	0	3	-0.092	-0.072	-0.037	-0.046	-0.074	-0.072
N(0,1)	0	3	3	-0.055	-0.050	0.067	-0.018	-0.050	-0.047
	3	3	3	0.000	0.000	0.053	0.000	0.000	0.000
	0	2	3	-0.044	-0.034	0.285	-0.020	-0.048	-0.046
	1	2	3	0.454	0.340	0.922	0.544	0.359	0.331
	0	3	2	-0.051	-0.050	0.042	-0.026	-0.050	-0.047
	0	3	0	-0.051	-0.050	0.058	-0.027	-0.050	-0.047
	2	3	2	0.008	0.005	0.294	-0.021	0.007	0.004
	2	3	0	0.007	0.005	0.306	0.020	0.007	0.004
	平均絕對偏誤			0.085	0.067	0.229	0.080	0.072	0.066
常態分布	0	0	3	0.428	0.445	0.363	0.201	0.249	0.218
N(0,9)	0	3	3	0.773	0.797	0.665	0.555	0.581	0.496
	3	3	3	0.996	1.021	0.832	1.622	1.433	1.196
	0	2	3	1.133	1.154	1.048	0.961	1.024	0.947
	1	2	3	2.000	2.023	1.093	2.150	2.182	2.095
	0	3	2	0.892	0.923	1.454	0.848	0.691	0.596
	0	3	0	0.961	0.996	1.504	0.900	0.735	0.635
	2	3	2	1.493	1.536	2.257	1.944	1.867	1.702
	2	3	0	1.549	1.597	2.300	1.966	1.889	1.720
	平均絕對偏誤			1.136	1.166	1.279	1.239	1.183	1.067

續表 4: (a) k=3

分布	θ_1	θ_2	θ_3	偏誤					
				\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
邏吉司分布	0	0	3	0.083	0.014	-0.037	-0.020	-0.060	-0.061
LG(0,1)	0	3	3	0.265	0.041	0.007	0.037	-0.024	-0.018
	3	3	3	0.492	0.075	0.053	0.294	0.193	0.136
	0	2	3	0.476	0.343	0.285	0.310	0.183	0.208
	1	2	3	1.203	1.052	0.988	1.357	1.202	1.211
	0	3	2	0.228	0.093	0.042	0.086	-0.004	-0.001
	0	3	0	0.239	0.121	0.058	0.115	0.004	0.004
	2	3	2	0.539	0.347	0.294	0.709	0.556	0.499
	2	3	0	0.541	0.367	0.306	0.719	0.564	0.505
	平均絕對偏誤				0.452	0.272	0.230	0.405	0.310
邏吉司分布	0	0	3	0.544	0.555	0.486	0.395	0.381	0.387
LG(0,2)	0	3	3	0.994	1.007	0.910	0.877	0.843	0.844
	3	3	3	1.336	1.350	1.227	1.800	1.736	1.644
	0	2	3	1.294	1.305	1.226	1.223	1.214	1.210
	1	2	3	2.183	2.198	2.109	2.375	2.324	2.315
	0	3	2	1.099	1.118	1.018	1.074	0.941	0.933
	0	3	0	1.165	1.187	1.081	1.125	0.986	0.976
	2	3	2	1.768	1.794	1.684	2.144	2.088	2.028
	2	3	0	1.822	1.853	1.735	2.165	2.109	2.050
	平均絕對偏誤				1.356	1.374	1.275	1.464	1.403

續表 4: (b) k=4

分布	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	偏誤					
					\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H
常態分布	0	0	0	4	-0.095	-0.094	-0.124	-0.022	-0.088	-0.097
N(0,1)	0	0	4	4	-0.080	-0.076	-0.087	-0.007	-0.078	-0.071
	0	4	4	4	-0.054	-0.054	-0.053	-0.002	-0.054	-0.044
	4	4	4	4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	0	0	3	4	-0.077	-0.076	-0.087	-0.014	-0.078	-0.071
	0	2	3	4	-0.040	-0.038	-0.047	0.006	-0.051	-0.043
	1	2	3	4	0.347	0.337	0.284	0.654	0.357	0.334
	0	0	4	0	-0.048	-0.047	-0.087	-0.017	-0.078	-0.071
	0	0	4	3	-0.048	-0.047	-0.087	-0.012	-0.078	-0.071
	0	3	4	3	-0.054	-0.054	-0.053	-0.006	-0.054	-0.044
	0	3	4	0	-0.055	-0.054	-0.053	-0.007	-0.054	-0.044
	0	4	0	0	-0.055	-0.054	-0.053	-0.008	-0.054	-0.044
	3	4	2	1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	4	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
				平均絕對偏誤	0.068	0.066	0.072	0.054	0.073	0.067
常態分布	0	0	0	4	0.196	0.206	0.117	0.001	0.012	-0.021
N(0,9)	0	0	4	4	0.376	0.358	0.222	0.077	0.079	0.043
	0	4	4	4	0.479	0.427	0.270	0.327	0.240	0.165
	4	4	4	4	0.575	0.456	0.298	1.520	0.985	0.682
	0	0	3	4	0.686	0.697	0.547	0.312	0.373	0.308
	0	2	3	4	1.373	1.385	1.204	1.217	1.278	1.138
	1	2	3	4	2.240	2.251	2.059	2.522	2.546	2.402
	0	0	4	0	0.505	0.525	0.321	0.316	0.174	0.124
	0	0	4	3	0.437	0.446	0.261	0.252	0.129	0.078
	0	3	4	3	0.832	0.841	0.061	0.847	0.644	0.516
	0	3	4	0	0.873	0.893	0.065	0.880	0.668	0.537
	0	4	0	0	0.801	0.839	0.559	0.709	0.457	0.354
	3	4	2	1	1.029	1.055	0.776	1.789	1.611	1.298
	4	0	0	0	1.164	1.201	0.823	1.531	1.342	1.010
				平均絕對偏誤	0.826	0.827	0.542	0.879	0.753	0.620

續表 4: (b) k=4

分布	偏誤										
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}	U	P	\hat{G}	G	H	
邏吉司	0	0	0	4	0.154	-0.085	-0.123	-0.067	-0.092	-0.098	
分布	0	0	4	4	0.602	-0.062	-0.084	-0.044	-0.073	-0.069	
LG(0,1)	0	4	4	4	1.119	-0.043	-0.051	-0.020	-0.052	-0.045	
	4	4	4	4	1.718	0.004	0.002	0.090	0.026	0.008	
	0	0	3	4	0.497	0.014	-0.036	-0.001	-0.061	-0.056	
	0	2	3	4	1.018	0.356	0.284	0.356	0.197	0.214	
	1	2	3	4	1.809	1.056	0.980	1.483	1.211	1.220	
	0	0	4	0	0.363	-0.050	-0.079	-0.044	-0.072	-0.068	
	0	0	4	3	0.419	-0.057	-0.082	-0.051	-0.073	-0.069	
	0	3	4	3	0.771	0.025	-0.004	0.029	-0.031	-0.025	
	0	3	4	0	0.699	0.029	-0.002	0.031	-0.030	-0.024	
	0	4	0	0	0.564	-0.013	-0.037	0.010	-0.048	-0.042	
	3	4	2	1	0.927	0.051	0.035	0.263	0.138	0.087	
	4	0	0	0	0.785	0.048	0.015	0.225	0.065	0.025	
					平均絕對偏誤	0.817	0.135	0.129	0.194	0.155	0.146
	邏吉司	0	0	0	4	0.323	0.335	0.246	0.129	0.122	0.110
分布	0	0	4	4	0.605	0.599	0.486	0.132	0.253	0.265	
LG(0,2)	0	4	4	4	1.808	0.772	0.639	0.605	0.566	0.556	
	4	4	4	4	0.937	0.855	0.711	1.513	1.511	1.344	
	0	0	3	4	0.892	0.901	0.804	0.635	0.595	0.613	
	0	2	3	4	1.974	1.633	1.578	1.633	1.567	1.534	
	1	2	3	4	2.518	2.531	2.417	2.814	2.798	2.784	
	0	0	4	0	0.761	0.782	0.654	0.585	0.382	0.388	
	0	0	4	3	0.684	0.696	0.581	0.503	0.326	0.336	
	0	3	4	3	1.179	1.188	1.054	1.215	1.012	1.017	
	0	3	4	0	1.230	1.246	1.106	1.252	1.040	1.044	
	0	4	0	0	1.231	1.253	1.079	1.173	0.873	0.853	
	3	4	2	1	1.510	1.531	1.378	2.265	2.101	1.987	
	4	0	0	0	1.677	1.728	1.503	2.075	1.888	1.728	
					平均絕對偏誤	1.238	1.146	1.017	1.181	1.074	1.040

表 5：各顯著水準下 \hat{U} 檢定之臨界值

(a) $\alpha = 0.01$

n\k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	4.376	4.484	4.804	5.275	5.507	6.249	6.717	7.188	8.301
6	4.203	4.690	4.804	5.056	5.275	6.144	6.249	6.717	7.188
7	3.702	4.690	4.484	4.804	5.275	6.144	6.249	6.717	7.023
8	3.571	4.066	4.194	4.566	5.056	5.507	5.260	5.710	6.144
9	3.295	3.684	3.921	4.067	4.378	4.455	4.547	4.845	5.076
10	3.255	3.540	3.767	3.863	4.054	4.279	4.309	4.315	4.486
12	3.048	3.278	3.479	3.639	3.771	3.812	3.934	4.056	4.110
14	2.929	3.278	3.353	3.403	3.453	3.578	3.701	3.860	3.873
16	2.910	3.161	3.260	3.329	3.420	3.504	3.538	3.650	3.670
18	2.850	3.000	3.212	3.308	3.284	3.402	3.431	3.502	3.537
20	2.839	2.986	3.186	3.238	3.262	3.296	3.406	3.427	3.503
25	2.782	2.888	3.070	3.166	3.250	3.290	3.299	3.318	3.431
30	2.736	2.881	3.070	3.131	3.100	3.195	3.228	3.241	3.326
50	2.623	2.758	2.847	2.976	2.978	3.056	3.073	3.121	3.193
70	2.611	2.752	2.822	2.951	2.972	3.005	3.068	3.092	3.130
100	2.608	2.723	2.814	2.822	2.922	3.004	2.977	3.041	3.051

k：處理組組數。

n：樣本數。各組樣本數皆相同，亦即 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$ 。

(b) $\alpha = 0.05$

n\k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	2.251	2.512	2.759	3.066	3.160	3.282	4.203	4.230	4.784
6	2.250	2.511	2.739	2.898	3.120	3.253	3.281	3.712	3.812
7	2.187	2.508	2.619	2.859	3.042	3.195	3.302	3.307	3.436
8	3.168	2.411	2.618	2.728	2.888	3.004	3.129	3.145	3.264
9	3.152	2.346	2.573	2.612	2.779	2.926	2.960	3.106	3.167
10	2.130	2.333	2.426	2.574	2.665	2.771	2.864	2.971	3.052
12	2.039	2.217	2.389	2.500	2.625	2.641	2.799	2.813	2.886
14	2.031	2.215	2.373	2.490	2.508	2.596	2.673	2.749	2.841
16	2.022	2.205	2.342	2.391	2.490	2.568	2.587	2.707	2.710
18	1.975	2.161	2.323	2.402	2.462	2.555	2.564	2.611	2.702
20	1.974	2.157	2.276	2.370	2.448	2.496	2.554	2.590	2.676
25	1.971	2.127	2.259	2.365	2.441	2.488	2.536	2.574	2.604
30	1.944	2.110	2.240	2.315	2.367	2.394	2.498	2.514	2.580
50	1.940	2.102	2.202	2.298	2.317	2.361	2.435	2.493	2.517
70	1.939	2.081	2.190	2.281	2.291	2.336	2.424	2.440	2.478
100	1.920	2.064	2.178	2.257	2.288	2.333	2.406	2.435	2.439

k : 處理組組數。

n : 樣本數。各組樣本數皆相同，亦即 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$

(c) $\alpha = 0.1$

n\k	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	1.768	1.886	2.219	2.361	2.452	2.515	2.738	2.825	2.893
6	1.765	1.875	2.105	2.254	2.310	2.502	2.604	2.732	2.804
7	1.715	1.870	2.066	2.187	2.309	2.395	2.508	2.576	2.595
8	1.662	1.861	2.036	2.152	2.251	2.386	2.450	2.455	2.568
9	1.658	1.859	2.028	2.089	2.228	2.346	2.383	2.434	2.555
10	1.654	1.854	1.978	2.088	2.174	2.271	2.319	2.387	2.471
12	1.615	1.799	1.961	2.067	2.149	2.182	2.251	2.329	2.389
14	1.599	1.799	1.926	2.035	2.090	2.173	2.241	2.286	2.348
16	1.587	1.798	1.909	2.009	2.069	2.160	2.182	2.276	2.289
18	1.587	1.778	1.907	1.999	2.066	2.153	2.181	2.227	2.280
20	1.587	1.772	1.903	1.985	2.063	2.130	2.160	2.212	2.261
25	1.584	1.761	1.877	1.975	2.062	2.102	2.156	2.206	2.210
30	1.582	1.743	1.869	1.949	2.019	2.069	2.140	2.161	2.208
50	1.581	1.734	1.856	1.947	1.969	2.037	2.099	2.160	2.198
70	1.579	1.732	1.851	1.940	1.966	2.033	2.096	2.151	2.163
100	1.578	1.731	1.850	1.910	1.946	2.033	2.080	2.096	2.142

k : 處理組組數。

n : 樣本數。各組樣本數皆相同，亦即 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$

表 6：不同 WOMAC 劑量水準的平均藥效反應及其變異數

		劑量水準				
		0	1	2	3	4
WOMAC	平均數	1.437	2.196	2.459	2.771	2.493
	標準差	1.924	2.253	1.744	1.965	1.893

資料來源：Tamhane, A.C. and Logan, B.R. (2002)。

表 7：各檢定的 \hat{MED} 及其對應的 p 值

檢定	\hat{MED}	對應的 p 值
\hat{U} 檢定	1	0.012
U 檢定	1	0.013
P 檢定	1	0.015
\hat{G} 檢定	1	0.011
G 檢定	1	0.013
H 檢定	1	0.015

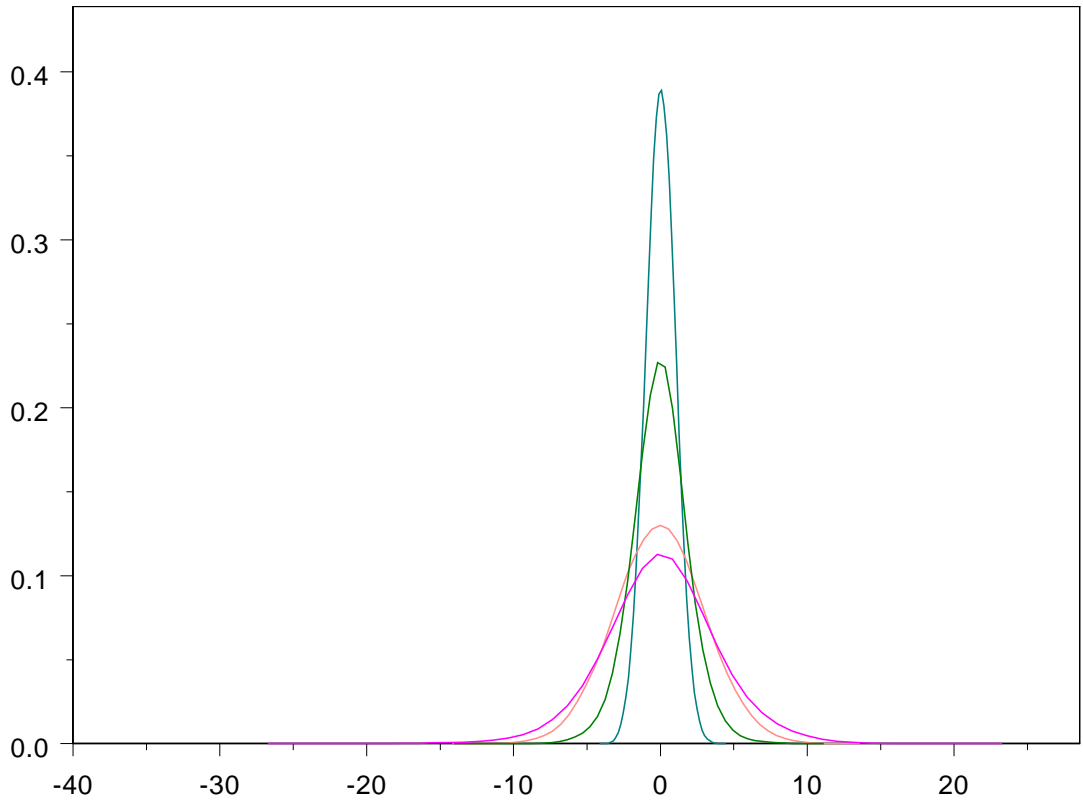
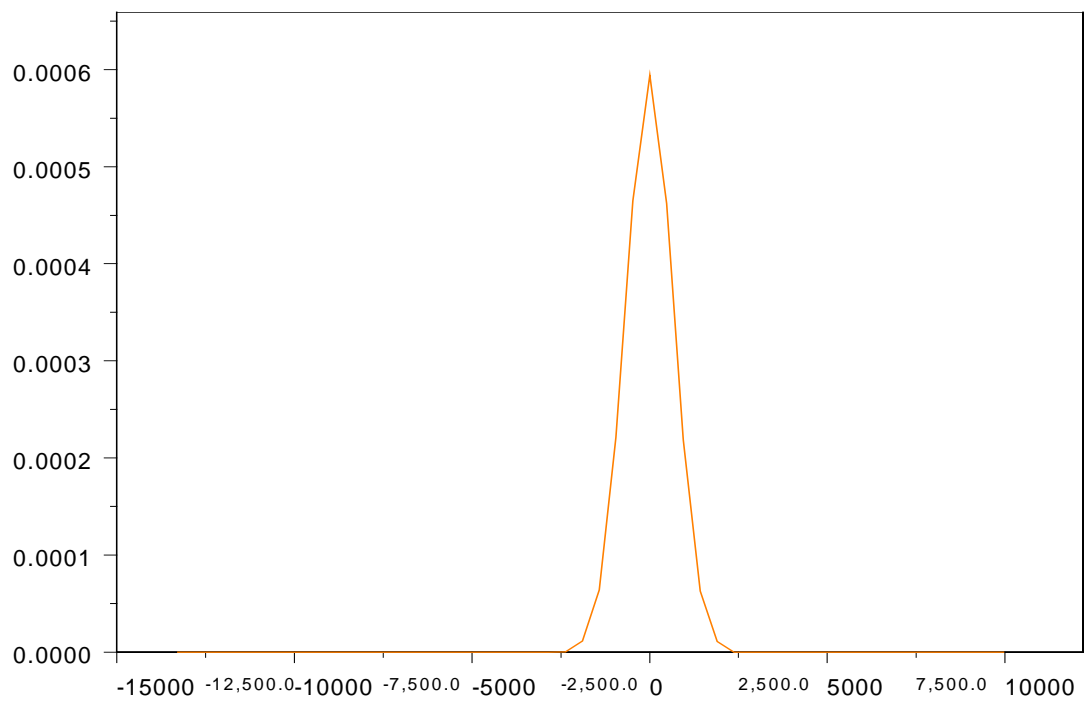


圖 1：常態分布與邏吉司分布之機率密度函數。

- (a) 常態分布 $N(0,1)$ (---)
- (b) 邏吉司分布 $LG(0,1)$ (---)
- (c) 常態分布 $N(0,9)$ (---)
- (d) 邏吉司分布 $LG(0,2)$ (---)



圖二：科西分布 $C(0,1)$ 之機率密度函數。

參考文獻

- Birnbaum, Z.W. and Klose, O.M. (1957). Bounds for the variance of the Mann-Whitney statistic. *Annals of Mathematical Statistics* 28, 933-945.
- Chen, Y.I. and Wolfe, D.A. (1990). Modifications of the Mack- Wolfe umbrella tests for a generalized Behrens-Fisher problem. *The Canadian Journal of Statistics* 18, 245-253.
- Chen, Y.I. (1999). Nonparametric identification of the minimum effective dose. *Biometrics* 55, 1236-1240.
- Chen, Y.I. and Jan, S.L. (2002). Nonparametric identification of the minimum effective dose for randomized block designs. *Communications in Statistics-Simulation and Computation* 31, 301-312.
- Fligner, M.A. and Policello, G.E. II (1981). Robust rank procedures for the Behrens-Fisher problem. *Journal of the American Statistical Association* 76, 162-168.
- Mann, H.B. and Whitney, D.R. (1947). On a test whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics* 18, 50-60.
- 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.
- Ruberg, S.J. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective

- dose. *Journal of the American Statistical Association* 84,816-822。
- Steel,R.G.D. (1959).A multiple comparison rank sum test : Treatments versus control. *Biometrics* 15,560-572。
- Terpstra,T.J. (1952).The asymptotic normality and consistency of Kendall's test against trend,when ties are present in one ranking. *Indag. of Mathematic* 14,327-333。
- 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。
- Tamhane,A.C. and Logan,B.R. (2002).Multiple test procedures for identifying the minimum effective and maximum safe doses. *Journal of the American Statistical Association* 97,293-301。
- Wright,S.P. (1992).Adjusted p-values for simultaneous inference *Biometrics* 48,1005-1013。
- 林福龍.(2001).利用 Mann-Whitney Counts 鑑別最小有效劑量之無母數方法. 中原大學數學系碩士論文。