

國立中央大學

統計研究所

碩士論文

藥物最低有效劑量之無母數鑑別

指導教授：陳玉英博士

研究生：李博文

中華民國九十三年六月



國立中央大學圖書館

碩博士論文電子檔授權書

(93年5月最新修正版)

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

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

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

研究生簽名：_____ 李博文 _____

論文名稱：_____ 藥物最低有效劑量之無母數鑑別 _____

指導教授姓名：_____ 陳玉英 博士 _____

系所：_____ 統計 _____ 所 博士 碩士班

學號：_____ 91225020 _____

日期：民國 93 年 7 月 11 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) 設計之下的劑量反應研究中，鑑別藥物最低有效劑量 (minimum effective dose, 簡記 MED)，此處的最低有效劑量為相對於零劑量組或標準組，具有一定藥效的劑量水準。本文考慮劑量反應為常態分布或是非常態分布，並且各劑量組分散度不盡相同時，在設定的藥效門檻值之下，提出一種修正的 Mann-Whitney (1947) 統計量，建立封閉性的多重檢定方法進行藥物最低有效劑量之無母數鑑別。然後利用蒙地卡羅 (Monte Carlo) 方法在各種可能的劑量反應之下比較本文所提檢定方法與其他方法之實驗誤差率 (experimentwise error rate, 簡記 EWE)、族誤差率 (familywise error rate, 簡記 FWE) 及檢定力 (power) 之相對表現。最後進行實例分析說明所提方法之應用。

致 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耐心的帶領，使本篇論文可以順利完成。老師真的謝謝您，我在您身上學到了很多。並感謝口試委員稽允嬋教授、彭南夫教授在口試期間提供許多寶貴的意見和不吝指正，使得本篇論文更為完備。

研究生生涯雖然只有短短的兩年，卻帶給了我永難忘懷的回憶。感謝女友珊珊一直陪伴在我身邊，在大三時幫助我度過父親車禍去世的悲痛，更在我大四決定從工工系轉考統計所時，給我最大的支持與鼓勵，這兩年間在自己研究不順利時，也不斷地幫我打氣加油，沒有妳我很多事情是沒辦法完成的，當然也包括這篇論文，真的很謝謝妳。感謝最棒的中央桌球隊隊員，毓訓、倩敏、珮臻、禮智、威成、嘉華、詠雪、奇樑、博輝、詠勳、勁生、紋辰，其他族煩不及備載。那些一起為了大專盃揮霍血汗的日子雖已不復在，但我們還有許多的歡樂時光將會長存我心。同樣地，你們的陪伴與打氣使我能繼續走下去，謝謝你們。

要感謝的還有玉媚學姊的耐心與熱心指導，程式上的許多困難都

是學姊幫忙解決的，要不是學姊這篇論文將無法如期完成。每次都耽誤學姊很多的研究或休息時間，內心真是過意不去，真的很感謝妳。

在這邊還要謝謝母親與弟弟，分離十多年後再聚首，你們仍讓我感到親情誠無價。最後，僅以這篇論文獻給我那情深又緣淺的父親，無法親手呈上這篇論文給您過目是孩兒最大的遺憾。

李博文 謹識於

國立中央大學統計研究所

中華民國九十三年七月

目 錄

第一章 緒論	1
1.1 研究動機.....	1
1.2 研究方法.....	4
第二章 文獻回顧	6
2.1 最低有效劑量的多階檢定.....	6
2.2 最低有效劑量的無母數檢定.....	9
2.3 廣義 Mann-Whitney 統計量.....	10
2.4 處理組優於對照組之機率區間估計.....	14
第三章 統計方法	17
3.1 修正 Mann-Whitney 統計量.....	17
3.2 廣義之最低有效劑量檢定.....	18
3.3 實驗組優於對照組之機率.....	19
第四章 模擬研究	24
4.1 模擬方法.....	24
4.2 模擬結果.....	25
第五章 實例分析	27
第六章 結論及未來研究	32
參考文獻	33

圖目錄

圖一：Tamhane 封閉降階檢定之流程.....	35
圖二：不同劑量水準下 WOMAC 分數之盒.....	36
圖三：不同劑量水準下停止疼痛時間之盒圖.....	36

表目錄

表一：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之實驗誤差率估計值.....	37
表二：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之族誤差率估計值.....	39
表三：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之檢定力估計值.....	43
表四：服用不同劑量膝關節炎藥物之 WOMAC 平均分數及標準差	47
表五：鑑別膝關節炎藥物 MED 的三種檢定統計量值及其結果.....	47
表六：服用不同劑量狹心症藥物之停止疼痛時間.....	48
表七：鑑別狹心症藥物 MED 的三種檢定統計量值及其結果.....	48

第一章 緒論

1.1 研究動機

在第一期和第二期 (phase I and phase II) 的醫學臨床試驗或動物實驗中，為研究某一藥物的有效性時，經常就數個劑量水準的處理組 (treatment groups) 和一個對照組 (control group) 進行比較，目的之一為求出優於對照組一定療效以上的最小劑量水準，稱此為最低有效劑量。最低有效劑量的鑑別是很重要的，其有助於進一步研究決定有效藥物劑量水準範圍。

在一元配置的劑量反應研究中，假設有一個對照組，另有劑量水準遞增的 k 個處理組。令 μ_0 為對照組的平均數， μ_i 為第 i 個處理組的平均數， $i=1, \dots, k$ 。假設越大的 μ_i 代表劑量處理效應越佳。當劑量反應服從常態分布時，可將最低有效劑量定義為

$$(1.1) \quad \text{MED} = \min \{i: \mu_i > \mu_0\}$$

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之多重假設檢定，用以鑑定 MED。例如：Ruberg (1989) 根據樣本平均數建立各種對比 (contrasts)，建立單階 (single-step) 的多重比較方法。但是鑑定 MED 的問題可表示成下列

之多重假設檢定：

$$H_{oi} : \mu_0 = \mu_1 = \dots = \mu_i$$

v.s.

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

，並且多階 (multiple-steps) 多重檢定的檢定力會高於單階多重檢定。此外虛無假說的集合 $H = \{H_{oi}, i=1, \dots, k\}$ 具有交集封閉性，因此 Tamhane et al. (1996) 根據 Marcus et al. (1976) 的研究結果，建議採用封閉降階 (closed step-down) 多重檢定鑑定 MED。

由 Hsu et al. (1999) 所提，一般而言對照組可分為零劑量或安慰劑 (placebo) 之負對照組 (negative control group) 和已知有效的標準藥物 (standard drug known to be efficacious) 之活對照組 (active control group)。針對負對照組比較相對藥效時，若設定門檻值要求具有意義的相對藥效，則可以定義最低有效劑量為

$$(1.2) \quad \text{MED} = \min \{i : \mu_i > \mu_0 + \delta\},$$

其中 $\delta > 0$ 為臨床上的顯著差異量。針對活對照組，仍可以採用如 (1.2) 的最低有效劑量，但是門檻值可以較小。此時 MED 問題可表示成下列之多重假設檢定

$$H_{oi} : (\mu_j \leq \mu_0 + \delta, j=1, 2, \dots, i)$$

v.s.

$$H_{ai} : (\mu_j > \mu_0 + \delta, \text{ for at least one } j=1, 2, \dots, i), \quad 1 \leq i \leq k$$

針對具門檻值設定的最低有效劑量之鑑別，若常態母體的變異均相同

時，只需要對 Tanhame et al. (1996) 檢定統計量加以修正即可。

此外，由於真實情況中的劑量反應不一定符合常態分布假設，而且基於成本考量的問題，收集資料的個數少，使得中央極限定理無法應用，則常態分布無法用來近似樣本平均數之抽樣分布。所以 Chen (1999) 也針對一元配置之下的劑量反應研究最低有效劑量的鑑別，但是假設其分布為具有不同中位數 θ_i 的連續分布函數，記作 $F(x-\theta_i)$, $i=0,1,\dots,k$ 。此時最低有效劑量定義為

$$(1.3) \quad \text{MED} = \min \{i: \theta_i > \theta_0\}$$

若越大的 θ_i 代表劑量處理效應越佳，則鑑別 MED 的問題可表示成下列之多重假設檢定：

$$\begin{aligned} H_{0i}: \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_i \\ \text{v.s.} \\ H_{1i}: \theta_0 = \theta_1 = \dots = \theta_{i-1} < \theta_i, \quad 1 \leq i \leq k \end{aligned}$$

Chen (1999)建議合併雙樣本 Mann-Whitney (1947) 統計以多重檢定鑑別 MED，Jan (2004) 則以原本的雙樣本 Mann-Whitney 統計量鑑別 MED。

值得一提的是，上述的 MED 不是經由母體的平均數就是母體的中位數加以定義，二者皆為位置參數 (location parameter)。再者，其對應的檢定方法皆假設母體的變異一樣或分散度一致。但是許多真實情況中的劑量反應，無論是常態或是非常態分布，其變異或分散程度

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。在此種情形之下，上述有母數或無母數檢定方法皆不適用。因此李真毓 (2003) 進一步考慮劑量反應分布為連續分布函數 $F\left(\frac{x-\theta_i}{\sigma_i}\right)$, $i=0,1,\dots,k$ ，應用 Fligner & Policillo (1981) 廣義的 Mann-Whitney 統計量針對 (1.3) 的 MED 進行鑑別。本文則考慮在母體具有不同變異或分散度之下，針對具有門檻值設定的 MED 提出無母數方法加以鑑別。

1.2 研究方法

假設在不同劑量水準之下劑量反應 X_0, X_1, \dots, X_k 為獨立的服從連續的分布函數 $F_i(x) = F\left(\frac{x-\theta_i}{\sigma_i}\right)$, $i=0,1,\dots,k$ ，其中 θ_i 為位置參數， σ_i 為尺度參數 (scale parameter)。針對位置-尺度位移模型 (location-scale shift model)，定義最低有效劑量不能僅考慮位置參數，亦需考慮尺度參數的影響。本文定義

$$(1.4) \quad MED = \min \{i : \theta_i > \theta_0 + \delta\}。$$

針對此一具有門檻值的 MED 設定，本文進一步修正 Mann-Whitney 統計量，建立多階多重檢定鑑別 MED。

本文綜合位置參數與尺度參數二參數，進一步考慮定義最低有效

劑量為

$$(1.5) \quad \text{MED} = \min\{i: p_i > p_0\}$$

其中 $p_i = P\{X_i > X_0\}$, $i=1, \dots, k$, p_0 為指定的常數 ($p_0 \geq 1/2$)。事實上，

(1.5) 是一個比 (1.4) 廣義的設定藥效門檻值的 MED 鑑別問題，因為此一 MED 不僅考慮位置參數，也涵蓋了尺度參數的影響。此外本文也針對 p_i 建立信賴域鑑別 MED，進一步提供錯誤低估 MED 的訊息。

本文在第二章回顧相關文獻，在第三章修正廣義的 Mann-Whitney 統計量，就 (1.4) 及 (1.5) 的 MED 進行多重檢定的鑑別，並且就雙指數分布 (double exponential distribution)、混合型常態分布 (mixture normal distribution) 及左截指數分佈 (left-truncated exponential distribution) 的劑量反應，計算處理組優於對照組的機率。第四章利用模擬研究在各種劑量反應型態下，各檢定方法在實驗誤差率、族誤差率及檢定力方面的相對表現。第五章進行實例分析。最後在第六章加以結論並說明未來的研究課題。

第二章 文獻回顧

本章回顧 Tanhame et al. (1996) 針對常態分布的劑量反應所提出的鑑別 MED 的封閉降階多重檢定，然後介紹 Jan (2004) 根據 Mann-Whitney 統計量所建構的鑑別 MED 之無母數鑑別方法。此外，回顧李真毓 (2003) 利用 Fligner & Policello (1981) 所提的廣義 Mann-Whitney 的統計量進行 MED 的鑑別，最後，回顧有關利用 Mann-Whitney 統計量進行機率估計的文獻。

2.1 最低有效劑量的多階檢定

在一元配置實驗設計中，假設劑量反應滿足下列模型：

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

其中 μ_0 為對照組處理效應的平均數， μ_i 為第 i 個處理組處理效應的平均數， $i=1, \dots, k$ ，誤差項 ε_{ij} 為獨立的服從平均數 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 $N(\mu_i, \sigma^2)$ ， $i=0, \dots, k$ 。因此，樣本平均數 \bar{X}_i 服從平均數為 μ_i ，變異數為 σ^2/n_i 之常態分布，亦即 $\bar{X}_i \sim N(\mu_i, \sigma^2/n_i)$ ， $i=0, 1, \dots, k$ 。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 $s^2 = \sum_{i=0}^k \sum_j^{n_i} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2 / v$ 為合併樣本變異數 (pooled sample variance)， s^2 為 σ^2 之不偏估計量 (unbiased estimator)， vs^2 / σ^2 為服從自由度為 $v = \sum_{i=0}^k n_i - (k+1)$ 的卡方分布，並且 s^2 和 \bar{X}_i ， $i=0,1,\dots,k$ ，為獨立之獨立統計量。

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

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

其中 $\sum_{j=0}^m a_{ij} = 0$ 。選擇不同的 a_{i0}, \dots, a_{im} 值可以獲得各種對比，其中

成對對比 T 為

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

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

$$(2.1) \quad T_i = (\bar{X}_i - \bar{X}_0) / s \sqrt{\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_0}}, i=1, \dots, k.$$

在完全平衡 ($n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$) 的一元配置設計之下，成對對比統計量又可化簡成

$$T_i = (\bar{X}_i - \bar{X}_0) / s \sqrt{2/n}, i=1, \dots, k.$$

因為成對對比統計量的相關係數為

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

得知 (T_1, \dots, T_k) 服從自由度 ν ，相關係數為 $\rho=0.5$ 的 k 維 t -分布。

Ruberg (1989) 建議求出 $t_{k, \nu, \rho=0.5}^{(\alpha)}$ 滿足 $P(\max\{T_1, \dots, T_k\} \geq t_{k, \nu, \rho=0.5}^{(\alpha)}) = \alpha$ ，此後

執行顯著水準為 α 的單階檢定，若 $\max\{T_1, \dots, T_k\} \geq t_{k, \nu, \rho=0.5}^{(\alpha)}$ ，則棄卻

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

則上述成對對比檢定鑑定 MED 為 j ，記作 $\widehat{MED} = j$ 。Tanhame et al.

(1996) 則建議採用多階檢定鑑別 MED。在此一檢定的第一步定義

$k_1 = k$ 為仍須檢定的假說個數，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。再令 $d(k_1)$ 為 $T_{(k_1)}$ 之反秩

(antirank)，即產生最大統計量的組別或是 $T_{d(k_1)} = T_{(k_1)}$ 。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 $T_{(k_i)} = \max(T_1, \dots, T_{k_i}) = T_{d(k_i)}$ ，此時如果 $T_{(k_i)} \geq t_{k_i, \nu, \rho_{ij}}^{(\alpha)}$ ，則拒絕

H_{0j} ， $j = d(k_i), \dots, k_i$ 然後進入下一步，否則停止檢定。在檢定過程若有某

步驟得到 $d(k_i) = 1$ ，則鑑別 MED 為 1 然後停止檢定。假設檢定在第 m

步停止時，則鑑定或估計 MED 為 $\widehat{MED} = d(k_{m-1})$ 或 $k_m + 1$ 。詳細的流程

列在圖一。

2.2 最低有效劑量的無母數檢定

當劑量反應不服從常態分布時，Chen (1999) 和 Jan (2004) 皆建議採用無母數檢定方法鑑別 MED。假設 X_{i1}, \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 $F(x-\theta_i)$, $i=0,1,\dots,k$ ，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， $i=1,\dots,k$ 。在此一位移模式 (location-shift model) 下，Chen (1999) 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 (包含對照組) 的 Mann-Whitney (1947) 雙樣本統計量進行 MED 的鑑別。Jan (2003) 則進一步利用比較第 i 個處理組與對照組的 Mann-Whitney (1947) 雙樣本統計量

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

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

因此，在 H_{0k} 為真時，

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

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

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

在平衡設計 ($n_0 = n_1 = \dots = n_k = n$) 之下，令

$$(2.2) \quad U_{0i}^* = \frac{U_{0i} - \frac{n^2}{2}}{\sqrt{\frac{n^2(2n+1)}{12}}}, \quad i=1,\dots,k.$$

則隨機向量 $(U_{01}^*, \dots, U_{0k}^*)$ 的漸進虛無分布是一個期望值為零向量，相關

係數矩陣

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

的 k 維常態分布。求出滿足 $P(\max\{U_{01}^*, \dots, U_{0k_i}^*\} \geq z_{k_i}^\alpha) = \alpha$ 的 $z_{k_i}^\alpha$ 之後，可利用 U_{0i}^* 依循 Tanhame et al (1996) 的降階多重檢定鑑別 MED。

2.3 廣義 Mann-Whitney 統計量

李真毓 (2003) 就多個處理劑量組和一個對照劑量組的問題中，探討 MED 的鑑別。假設 X_{i1}, \dots, X_{in_i} , $i=0, 1, \dots, k$ ，是 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本，分別服從連續的對稱分布函數 $F_0(x), F_1(x), \dots, F_k(x)$ ，其中 $i=0$ 為對照組， $i=1, \dots, k$ 為處理組。令 θ_i 為 $F_i(x)$ 的中位數， $i=0, 1, \dots, k$ 。在雙樣本問題中，假設有興趣檢定的虛無假說是： $H_0: \theta_0 = \theta_i$ ，但不限制 $F_0(x)$ 和 $F_i(x)$ 的分布形式，則此一問題稱為雙樣本的廣義 Behrens-Fisher 問題 (Fligner & Policello, 1981)。

令 $p = \int F_i dF_0 = P\{X_{it} > X_{0s}\}$ 。因為 $E(U_{0i}) = n_0 n_i p$ ，其中 U_{0i} 為 Mann-Whitney 統計量，得知

$$\hat{p} = \frac{U_{0i}}{n_0 n_i}$$

為 p 之不偏估計量。假設分布函數 $F_0(x)$ 和 $F_i(x)$ 相同， $p = \int F_i dF_0 = P\{X_{it} > X_{0s}\} = 1/2$ 。當 $F_0(x)$ 和 $F_i(x)$ 為具有相同對稱中心的對稱分布時，雖然可能具有不同的對稱分布， p 仍為 $1/2$ ，但是變異數

已不再是一個常數。因此 Fligner & Policello (1981) 針對此一廣義的 Behrens-Fisher 問題，提出一個 Mann-Whitney 修正統計量。

針對任意的分布函數 $F_0(x)$ 和 $F_i(x)$ 而言，Birnbaum & Klose (1957)

求得 U_{0i} 的變異數為

$$\text{Var}(U_{0i}) = n_0 n_i \left\{ (p - p^2) + (n_0 - 1)(p_1 - p^2) + (n_i - 1)(p_2 - p^2) \right\} ,$$

其中 $p_1 = \int F_i^2 dF_0 = P\{X_0 < X_i, X_0 < X_i\}$,

$$p_2 = \int (1 - F_0)^2 dF_i = P\{X_0 < X_i, X_0 < X_i\} .$$

此一變異數可改寫成

$$\text{Var}(U_{0i}) = n_0 n_i \left\{ (n_i - 1)\phi^2 + (n_0 - 1)\gamma^2 + p(1 - p) \right\}$$

其中 $p = \int F_i dF_0$

$$\phi^2 = \int F_0^2 dF_i - \left(\int F_0 dF_i \right)^2$$

$$\gamma^2 = \int F_i^2 dF_0 - \left(\int F_i dF_0 \right)^2$$

Fligner & Policello (1981) 建議以對照組和處理組的兩組隨機樣本之

累積經驗分布函數(empirical distribution function) \widehat{F}_0 和 \widehat{F}_i 代入，獲得

$\text{Var}(U_{0i})$ 的一致性估計量 (consistent estimator) 為

$$(2.3) \quad \text{Var}^*(U_{0i}) = n_0 n_i \left\{ (n_i - 1)\widehat{\phi}^2 + (n_0 - 1)\widehat{\gamma}^2 + \widehat{p}(1 - \widehat{p}) \right\} ,$$

其中 $\widehat{p} = \int \widehat{F}_i d\widehat{F}_0$,

$$\widehat{\phi}^2 = \int \widehat{F}_0^2 d\widehat{F}_i - \left(\int \widehat{F}_0 d\widehat{F}_i \right)^2 ,$$

$$\hat{\gamma}^2 = \int \widehat{F}_i^2 d\widehat{F}_0 - \left(\int \widehat{F}_i d\widehat{F}_0 \right)^2 .$$

令 P_j 為 X_{ij} 在 X_{0s} , $s=1, \dots, n_0$ 的定位 (placement), Q_j 為 X_{0j} 在 X_{it} , $t=1, \dots, n_i$

的定位, 亦即

$$P_j = \sum_{s=1}^{n_0} I\{X_{ij} > X_{0s}\} ,$$

$$Q_j = \sum_{t=1}^{n_i} I\{X_{0j} > X_{it}\} .$$

計算可得到

$$\hat{p} = \int \widehat{F}_i d\widehat{F}_0 = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \frac{P_j}{n_0} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} P_j}{n_0 n_i} = \frac{\bar{P}}{n_0} ,$$

$$\hat{\phi}^2 = \int \widehat{F}_0^2 d\widehat{F}_i - \left(\int \widehat{F}_0 d\widehat{F}_i \right)^2 = \frac{1}{n_0 n_i^2} \sum_{i=1}^{n_0} Q_i^2 - \frac{1}{n_0^2 n_i^2} \left(\sum_{i=1}^{n_0} Q_i \right)^2 = \frac{1}{n_0 n_i^2} \sum_{i=1}^{n_0} (Q_i - \bar{Q})^2 ,$$

$$\hat{\gamma}^2 = \int \widehat{F}_i^2 d\widehat{F}_0 - \left(\int \widehat{F}_i d\widehat{F}_0 \right)^2 = \frac{1}{n_0^2 n_i} \sum_{j=1}^{n_i} P_j^2 - \frac{1}{n_0^2 n_i^2} \left(\sum_{j=1}^{n_i} P_j \right)^2 = \frac{1}{n_0^2 n_i} \sum_{j=1}^{n_i} (P_j - \bar{P})^2 ,$$

其中 $\bar{P} = \sum_{j=1}^{n_i} \frac{P_j}{n_i}$, $\bar{Q} = \sum_{i=1}^{n_0} \frac{Q_i}{n_0}$.

最後得到 $\text{Var}(U_{0i})$ 的一致性估計為

$$(2.4) \quad \text{Var}^*(U_{0i}) = \frac{n_i - 1}{n_i} \sum_{i=1}^{n_0} (Q_i - \bar{Q})^2 + \frac{n_0 - 1}{n_0} \sum_{j=1}^{n_i} (P_j - \bar{P})^2 + \bar{P}\bar{Q}$$

Fligner & Policello (1981) 顧及計算上的簡便, 進一步建議

$$\widehat{\text{Var}}(U_{0i}) = \sum_{i=1}^{n_0} (Q_i - \bar{Q})^2 + \sum_{j=1}^{n_i} (P_j - \bar{P})^2 + \bar{P}\bar{Q}$$

最後, Fligner & Policello (1981) 為解決此一雙樣本廣義 Behrens-Fisher

問題, 推廣 Mann-Whitney 統計量為

$$(2.5) \quad \hat{U}_{0i}^* = \frac{U_{0i} - \frac{n_0 n_i}{2}}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(U_{0i})}}$$

在 $N = n_0 + n_1 + \dots + n_k \rightarrow \infty$ 使得 $n_i/N \rightarrow \lambda_i, 0 < \lambda_i < 1, i = 0, 1, \dots, k$ 情形下，統計量 \hat{U}_{0i}^* 的漸近分布為常態分布，並且 $\widehat{Var}(U_{0i})$ 是 $Var(U_{0i})$ 的一致估計量，利用 Slutsky 定理得知 \hat{U}_{0i}^* 之漸近分布為標準常態分布。因此，一個修正的或推廣的 Mann-Whitney 檢定棄卻 $H_0: \theta_0 = \theta_i$ ，若 $|\hat{U}_{0i}^*| \geq z(\alpha/2)$ 。Fligner & Policello (1981) 的模擬研究進一步顯示當兩個對稱母體具有不同尺度參數時，此一廣義 Mann-Whitney 檢定亦能合理地維持其顯著水準且具有相當的檢定力。

針對多樣本問題而言，李真毓 (2003) 利用 Chen & Wolfe (1990) 的結果估計 U_{0i} 和 U_{0j} 的共變異數為

$$Cov(U_{ij}, U_{rs}) = n_0 n_i n_j \phi_{ij0},$$

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

$$(2.6) \quad \widehat{Corr}(U_{0i}, U_{0j}) = \widehat{Cov}(U_{ij}, U_{rs}) / \sqrt{\widehat{Var}(U_{0i}) \widehat{Var}(U_{0j})},$$

進一步證明 $(U_{01}^*, U_{02}^*, \dots, U_{0k}^*)$ 的漸近虛無分布為具平均向量為 0 及共變異數矩陣 $\Sigma = Corr(U_{0i}, U_{0j})$ 的 k 維常態分布 $N_k(0, \Sigma)$ 之後，李真毓 (2003) 採用圖一的多階檢定鑑別 MED，惟檢定統計量為 (2.4) 式之廣義 Mann-Whitney 統計量，所需的近似臨界值可由下式求出 $1 - \alpha = P(Z_1 \leq z_{k_1}(\alpha), \dots, Z_{k_i} \leq z_{k_i}(\alpha))$ ，其中 (Z_1, \dots, Z_k) 為服從 $N_k(0, \hat{\Sigma})$ 的隨機向量，其中 $\hat{\Sigma} = \widehat{Corr}(U_{0i}, U_{0j})$ 。

2.4 處理組優於對照組之機率區間估計

Halperin et al (1987) 利用 \hat{p} 求得 p 的區間估計，先求出 \hat{p} 的變異數，根據公式(2.3)，得知

$$\begin{aligned} \text{Var}(\hat{p}) &= \frac{\text{Var}(U_{0i})}{n_0^2 n_i^2} = \frac{1}{n_0 n_i} \left\{ (n_i - 1)\phi^2 + (n_0 - 1)\gamma^2 + p(1-p) \right\} \\ &= \frac{1}{n_0 n_i} \left[K + (2n_i - 1)p - (n_0 + n_i - 1)p^2 \right] \end{aligned}$$

其中 $K = (n_i - 1) \int F_0^2 dF_i + (n_0 - 1) \int F_i^2 dF_0 - (n_i - 1)$ 。

因為 $p^2 \leq \int F_i^2 dF_0 \leq p$ 和 $(1-p)^2 \leq \int F_0^2 dF_i \leq (1-p)$ ，得知

$(n_0 + n_i - 2)p^2 - 2(n_i - 1)p \leq K \leq (n_0 - n_i)p$ ，因此存在一個 $\theta \in (0, 1)$ 使得

$$K = \theta(n_0 - n_i)p + (1 - \theta) \left[(n_0 + n_i - 2)p^2 - 2(n_i - 1)p \right],$$

求出 $\theta = \left[K + 2(n_i - 1)p - (n_0 + n_i - 2)p^2 \right] / \left[(n_0 + n_i - 2)p(1 - p) \right]$

之後，可進一步得知

$$\text{Var}(\hat{p}) = \frac{p(1-p)}{n_0 n_i} \left[(n_0 + n_i - 2)\theta + 1 \right]。$$

以對照組和處理組的累積經驗分布函數代入可得

$$\hat{\theta} = \left[\hat{K} + 2(n_i - 1)\hat{p} - (n_0 + n_i - 2)\hat{p}^2 \right] / \left[(n_0 + n_i - 2)\hat{p}(1 - \hat{p}) \right],$$

其中 $\hat{K} = \frac{1}{n_0 n_i} \left[\sum_{i=1}^{n_0} Q_i(Q_i - 1) + \sum_{j=1}^{n_i} P_j(P_j - 1) \right] - (n - 1)$ 。

因此 $\text{Var}(\hat{p})$ 的一致估計量為

$$\widehat{\text{Var}}(\hat{p}) = \frac{p(1-p)}{n_0 n_i} \left[(n_0 + n_i - 2)\hat{\theta} + 1 \right]。$$

因為 $(\hat{p} - p) / \sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{p})}$ 的漸近分布為標準常態分布，在信賴係數 $1 - \alpha$

之下，參數 p 的信賴區間為

$$\left\{ p : \frac{|\hat{p} - p|}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{p})}} \leq z_{\alpha/2} \right\}。$$

令 $\gamma = (n_0 + n_i - 2)\hat{\theta} + 1$ ，則

$$Ap^2 - 2Bp + C \leq 0，$$

其中 $A = 1 + \frac{\gamma z_{\alpha/2}^2}{n_0 n_i}$ ，

$$B = \hat{p} + \frac{\gamma z_{\alpha/2}^2}{2n_0 n_i}，$$

$$C = \hat{p}^2。$$

所以 p 的近似 $(1-\alpha)$ 信賴區間為

$$(2.7) \quad p \in \left(\frac{B-D}{A}, \frac{B+D}{A} \right)，$$

其中 $D = \sqrt{B^2 - AC}$ 。

Mee (1990) 則將 $\text{Var}(\hat{p})$ 改寫成

$$\text{Var}(\hat{p}) = \frac{p(1-p)}{N}，$$

其中 $N = n_0 n_i / [(n_0 - 1)\rho_2 + (n_i - 1)\rho_3 + 1]$ ，

$$\rho_l = (p_l - p^2) / (p - p^2), \quad l = 2, 3。$$

Mee (1990) 建議先求出 N 的適當估計量 \hat{N} ，根據 Sen (1967) 所提的

一個高估 $\text{Var}(\hat{p})$ 的估計量，可求得 \hat{N} 為

$$\hat{N} = n_0 n_i / \left[\frac{(n_0 - 1)\hat{\rho}_2 + 1}{(1 - 1/n_i)} + \frac{(n_i - 1)\hat{\rho}_3 + 1}{(1 - 1/n_0)} \right]$$

而且 \hat{N} 可以表示成

$$\hat{N} = \hat{p}(1-\hat{p})/V$$

其中 $V = \left[\frac{\sum_{j=1}^{n_0} (R_j - j)^2}{n_0^2 n_i} - \hat{p}^2 \right] / (n_0 - 1) + \left[\frac{\sum_{i=1}^{n_0} (S_i - i)^2}{n_0 n_i^2} - (1 - \hat{p})^2 \right] / (n_i - 1)$,

R_j 和 S_i 分別是 Y_j 和 X_i 在樣本合併排序所得的定位。

求解 $\frac{|\hat{p} - p|}{\sqrt{p(1-p)}} \leq \frac{z_{\alpha/2}}{\sqrt{\hat{N}}}$ 或 $A^* p^2 - 2B^* p + C \leq 0$ 即可獲知 p 的 $(1-\alpha)$ 信賴區

間，其中 $A^* = 1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{\hat{N}}$,

$$B^* = \hat{p} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2\hat{N}} ,$$

$$C = \hat{p}^2 .$$

所以 p 的近似 $(1-\alpha)$ 信賴區間為

$$(2.8) \quad p \in \left(\frac{B^* - D^*}{A^*}, \frac{B^* + D^*}{A^*} \right) ,$$

其中 $D^* = \sqrt{(B^*)^2 - A^* C}$ 。

第三章 統計方法

假設 X_{ij} , $i=0,1,\dots,k$, $j=1,\dots,n_i$, 是 $(k+1)$ 組獨立的隨機樣本，服從連續的分布函數 $F\left(\frac{x-\theta_i}{\sigma_i}\right)$ ，其中 $i=0$ 為對照組， $i=1,\dots,k$ 為處理組。

本章針對上述資料形式，設定藥效門檻值的 MED 鑑別問題提出兩種檢定統計量。

3.1 修正 Mann-Whitney 統計量

針對公式 (1.4) 的 MED，即 $MED = \min\{i : \theta_i > \theta_0 + \delta\}$ ，本文考慮將 Mann-Whitney (1947) 統計量修正為

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

亦即考慮資料轉換 $X_{0s}^* = X_{0s} + \delta$ 。代入公式 (2.4) 和 (2.6) 可分別求得 $Var(U_{0i}(\delta))$ 和 $Cov(U_{0i}(\delta), U_{0j}(\delta))$ 的一致估計量為 $\widehat{Var}(U_{0i}(\delta))$ 和 $\widehat{Cov}(U_{0i}(\delta), U_{0j}(\delta))$ 。令

$$(3.1) \quad \widehat{U}_{0i}^*(\delta) = \frac{U_{0i}(\delta) - \frac{n_0 n_i}{2}}{\sqrt{\widehat{Var}(U_{0i}(\delta))}}.$$

則可針對假設檢定

$$(3.2) \quad \begin{aligned} & H_{0i} : (\theta_j \leq \theta_0 + \delta, j=1,2,\dots,i) \\ & \text{v.s.} \\ & H_{ai} : (\theta_j > \theta_0 + \delta, \text{ for at least one } j=1,2,\dots,i) \quad , \quad 1 \leq i \leq k \end{aligned}$$

利用 Tanhame et al. (1996) 的封閉降階檢定方法進行 MED 的鑑別。當 $\delta=0$ ，此一檢定即為李真毓 (2003) 所提的方法。

3.2 廣義之最低有效劑量檢定

綜合位置參數與尺度參數二參數，本文進一步考慮 MED 為 (1.5)，即 $MED = \min\{i: p_i > p_0\}$ ，其中 $p_i = P(X_i > X_0)$ ， p 為具臨床顯著之值。根據

$$\hat{p}_i = U_{0i} / n_0 n_i$$

進行如下假說之檢定：

$$H_{0i} : (p_j \leq p, j=1, 2, \dots, i)$$

v.s.

$$H_{ai} : (p_j > p, \text{ for at least one } j=1, 2, \dots, i)$$

令 \hat{p}_i^* 為標準化的 \hat{p}_i ，則

$$(3.3) \quad \hat{p}_i^* = \frac{\hat{p}_i - p}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(\hat{p}_i)}}, \quad i=1, \dots, k,$$

其中 $\widehat{\text{Var}}(\hat{p}_i) = \widehat{\text{Var}}(U_{0i}) / (n_0 n_i)^2$ 。

事實上，

$$\hat{p}_i^* = \frac{U_{0i} - n_0 n_i p}{\sqrt{\widehat{\text{Var}}(U_{0i})}}, \quad i=1, \dots, k,$$

為推廣公式 (2.5) 中 \hat{U}_{0i}^* 的統計量。

直接用李真毓 (2003) 的結果，得知隨機向量 $(\hat{p}_1^*, \dots, \hat{p}_k^*)$ 的漸近虛無分布為一個 k 維常態分布，其期望值為零向量，共變異數矩陣為 Σ 。所以本文建議利用 Tanhame et al. (1996) 的封閉降階檢定方法進行 MED 的鑑別，惟檢定統計量為 (3.3) 所示。

3.3 實驗組優於對照組之機率

就臨床的顯著藥效差異而言，公式 (1.4) MED 中的 δ 值比公式 (1.5) MED 中 p 值夠容易設定。然而事實上 p 值反映的不僅是分布位置參數的差異，也深受尺度參數的影響。例如 Downton (1973) 提出當劑量反應為獨立之常態分布時，即 $X_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2)$, $i=0,1,\dots,k$ ，則 $X_i - X_0 \sim N(\theta_i - \theta_0, \sigma_i^2 + \sigma_0^2)$ ，所以實驗組反應值大於對照組反應值的機率為

$$p_i = P\{X_i > X_0\} = \int F_0(x) dF_i(x) = \Phi\left(\frac{\theta_i - \theta_0}{\sqrt{\sigma_i^2 + \sigma_0^2}}\right),$$

其中 $\Phi(\cdot)$ 為標準常態分布的分布函數。

本節求出在雙指數分布、混合型常態分布，及非對稱的左截指數分布之下， p_i 值與分布位置參數及尺度參數之關係式。

【定理一】 當劑量反應為獨立之雙指數分布，記作 $X_i \sim f_i(x)$ ，其中

$$f_i(x) = \frac{1}{2\sigma_i} \exp\left\{-\frac{|x - \theta_i|}{\sigma_i}\right\}, \quad i=0,1,\dots,k, \quad \text{假設 } \theta_i > \theta_0 > 0$$

(1) if $\sigma_i \neq \sigma_0$,

$$p_i = P\{X_i > X_0\} = 1 - \frac{\sigma_i^2}{2(\sigma_i^2 - \sigma_0^2)} \exp\left\{-\frac{(\theta_i - \theta_0)}{\sigma_i}\right\} + \frac{\sigma_0^2}{2(\sigma_i^2 - \sigma_0^2)} \exp\left\{-\frac{(\theta_i - \theta_0)}{\sigma_0}\right\} ,$$

② if $\sigma_i = \sigma_0 = \sigma$,

$$p_i = P\{X_i > X_0\} = 1 - \frac{1}{2} \exp\left\{-\frac{(\theta_i - \theta_0)}{\sigma}\right\} - \frac{(\theta_i - \theta_0)}{4\sigma} \exp\left\{-\frac{(\theta_i - \theta_0)}{\sigma}\right\}$$

證明：

若 $\sigma_i \neq \sigma_0$, 則

$$\begin{aligned} p_i &= P\{X_i > X_0\} \\ &= P\{X_i - X_0 > 0\} \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^y \frac{1}{2\sigma_i} \exp\left\{-\frac{|y-\theta_i|}{\sigma_i}\right\} \frac{1}{2\sigma_0} \exp\left\{-\frac{|x-\theta_0|}{\sigma_0}\right\} dx dy \\ &= \int_{-\infty}^{\theta_1} \frac{1}{2\sigma_i} \exp\left\{\frac{y-\theta_i}{\sigma_i}\right\} \left(\int_{-\infty}^y \frac{1}{2\sigma_0} \exp\left\{\frac{x-\theta_0}{\sigma_0}\right\} dx \right) dy \\ &\quad + \int_{\theta_1}^{\theta_2} \frac{1}{2\sigma_i} \exp\left\{\frac{y-\theta_i}{\sigma_i}\right\} \left(\int_{-\infty}^{\theta_1} \frac{1}{2\sigma_0} \exp\left\{\frac{x-\theta_0}{\sigma_0}\right\} dx + \int_{\theta_1}^y \frac{1}{2\sigma_0} \exp\left\{-\frac{x-\theta_0}{\sigma_0}\right\} dx \right) dy \\ &\quad + \int_{\theta_2}^{\infty} \frac{1}{2\sigma_i} \exp\left\{-\frac{y-\theta_i}{\sigma_i}\right\} \left(\int_{-\infty}^{\theta_1} \frac{1}{2\sigma_0} \exp\left\{\frac{x-\theta_0}{\sigma_0}\right\} dx + \int_{\theta_1}^y \frac{1}{2\sigma_0} \exp\left\{-\frac{x-\theta_0}{\sigma_0}\right\} dx \right) dy \\ &= \int_{-\infty}^{\theta_1} \frac{1}{4\sigma_i} \exp\left\{\frac{y-\theta_i}{\sigma_i}\right\} \exp\left\{\frac{y-\theta_0}{\sigma_0}\right\} dy \\ &\quad + \int_{\theta_1}^{\theta_2} \frac{1}{4\sigma_i} \exp\left\{\frac{y-\theta_i}{\sigma_i}\right\} \left(2 - \exp\left\{-\frac{y-\theta_0}{\sigma_0}\right\} \right) dy \\ &\quad + \int_{\theta_2}^{\infty} \frac{1}{4\sigma_i} \exp\left\{-\frac{y-\theta_i}{\sigma_i}\right\} \left(2 - \exp\left\{-\frac{y-\theta_0}{\sigma_0}\right\} \right) dy \\ &= \frac{\sigma_0}{4(\sigma_0 + \sigma_i)} \exp\left\{\frac{\theta_0 - \theta_i}{\sigma_i}\right\} \\ &\quad - \left(\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \exp\left\{\frac{\theta_0 - \theta_i}{\sigma_i}\right\} \right) - \frac{\sigma_0}{4(\sigma_0 - \sigma_i)} \left(\exp\left\{\frac{\theta_0 - \theta_i}{\sigma_0}\right\} - \exp\left\{\frac{\theta_0 - \theta_i}{\sigma_i}\right\} \right) \\ &\quad + \frac{1}{2} - \frac{\sigma_0}{4(\sigma_0 + \sigma_i)} \exp\left\{\frac{\theta_0 - \theta_i}{\sigma_0}\right\} \end{aligned}$$

經過計算得知。

若 $\sigma_i = \sigma_0 = \sigma$ ，則

$$\begin{aligned}
p_i &= P\{X_i > X_0\} \\
&= P\{X_i - X_0 > 0\} \\
&= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^y \frac{1}{2\sigma} \exp\left\{-\frac{|y-\theta_i|}{\sigma}\right\} \frac{1}{2\sigma} \exp\left\{-\frac{|x-\theta_0|}{\sigma}\right\} dx dy \\
&= \int_{-\infty}^{\theta_1} \frac{1}{4\sigma} \exp\left\{\frac{y-\theta_i}{\sigma}\right\} \exp\left\{\frac{y-\theta_0}{\sigma}\right\} dy \\
&\quad + \int_{\theta_1}^{\theta_2} \frac{1}{4\sigma} \exp\left\{\frac{y-\theta_i}{\sigma}\right\} \left(2 - \exp\left\{-\frac{y-\theta_0}{\sigma}\right\}\right) dy \\
&\quad + \int_{\theta_2}^{\infty} \frac{1}{4\sigma} \exp\left\{-\frac{y-\theta_i}{\sigma}\right\} \left(2 - \exp\left\{-\frac{y-\theta_0}{\sigma}\right\}\right) dy \\
&= \frac{1}{8} \exp\left\{-\frac{\theta_0-\theta_i}{\sigma}\right\} + \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \exp\left\{-\frac{\theta_0-\theta_i}{\sigma}\right\} + \frac{\theta_0-\theta_i}{4\sigma} \exp\left\{-\frac{\theta_0-\theta_i}{\sigma}\right\} + \frac{1}{2} - \frac{1}{8} \exp\left\{-\frac{\theta_0-\theta_i}{\sigma}\right\}
\end{aligned}$$

經過計算得知。

【定理二】 當劑量反應為獨立之混和型常態分布，記作 $X_i \sim f_i(x)$ ，

其中 $F_i(x) = \lambda_i \Phi\left(\frac{x-\theta_i}{\sigma_{i1}}\right) + (1-\lambda_i) \Phi\left(\frac{x-\theta_i}{\sigma_{i2}}\right)$, $0 < \lambda_i < 1, i = 0, 1, \dots, k$

$$\begin{aligned}
p_i &= P\{X_i > X_0\} \\
&= \lambda_0 \lambda_i \Phi\left(\frac{\theta_i - \theta_0}{\sqrt{\sigma_{01}^2 + \sigma_{i1}^2}}\right) + \lambda_0 (1-\lambda_i) \Phi\left(\frac{\theta_i - \theta_0}{\sqrt{\sigma_{01}^2 + \sigma_{i2}^2}}\right) \\
&\quad + (1-\lambda_0) \lambda_i \Phi\left(\frac{\theta_i - \theta_0}{\sqrt{\sigma_{02}^2 + \sigma_{i1}^2}}\right) + (1-\lambda_0)(1-\lambda_i) \Phi\left(\frac{\theta_i - \theta_0}{\sqrt{\sigma_{02}^2 + \sigma_{i2}^2}}\right)
\end{aligned}$$

證明：

$$\begin{aligned}
p_i &= P\{X_i > X_0\} \\
&= \int \left\{ \lambda_0 \Phi\left(\frac{x-\theta_0}{\sigma_{01}}\right) + (1-\lambda_0) \Phi\left(\frac{x-\theta_0}{\sigma_{02}}\right) \right\} d \left\{ \lambda_i \Phi\left(\frac{y-\theta_i}{\sigma_{i1}}\right) + (1-\lambda_i) \Phi\left(\frac{y-\theta_i}{\sigma_{i2}}\right) \right\}
\end{aligned}$$

因為 $\Phi(\cdot)$ 為遞增函數 (increasing function)，而且 $0 < \lambda_i < 1$ ，所以 $\lambda_i \Phi(\cdot)$

和 $(1-\lambda_i)\Phi(\cdot)$ 分別為遞增函數，因此，上述積分為 Riemann-Stieltjes integral，由 Riemann-Stieltjes integral 的特性，可將上述積分分成二個積分式

$$= \int \left\{ \lambda_0 \Phi \left(\frac{x-\theta_0}{\sigma_{01}} \right) + (1-\lambda_0) \Phi \left(\frac{x-\theta_0}{\sigma_{02}} \right) \right\} d \left\{ \lambda_i \Phi \left(\frac{y-\theta_i}{\sigma_{i1}} \right) \right\} \\ + \int \left\{ \lambda_0 \Phi \left(\frac{x-\theta_0}{\sigma_{01}} \right) + (1-\lambda_0) \Phi \left(\frac{x-\theta_0}{\sigma_{02}} \right) \right\} d \left\{ (1-\lambda_i) \Phi \left(\frac{y-\theta_i}{\sigma_{i2}} \right) \right\}$$

再一次將括弧內的二個積分式分開運算，即可得證。

【定理三】 當劑量反應為獨立之左截指數分布，記作 $X_i \sim f_i(x)$ ，其中

$$f_i(x) = \frac{1}{\sigma_i} \exp \left\{ -\frac{x-\theta_i}{\sigma_i} \right\}, \quad i = 0, 1, \dots, k \text{。 假設 } \theta_i \geq \theta_0 > 0 \text{，則}$$

$$p_i = P\{X_i > X_0\} = 1 - \frac{\sigma_0}{\sigma_0 + \sigma_i} \exp \left\{ -\frac{\theta_i - \theta_0}{\sigma_0} \right\}$$

證明：

$$p_i = P\{X_i > X_0\} \\ = \int_{\theta_0}^{\theta_i} \int_{\theta_i}^{\infty} \frac{1}{\sigma_0} \exp \left\{ -\frac{x-\theta_0}{\sigma_0} \right\} \frac{1}{\sigma_i} \exp \left\{ -\frac{y-\theta_i}{\sigma_i} \right\} dy dx \\ + \int_{\theta_i}^{\infty} \int_x^{\infty} \frac{1}{\sigma_0} \exp \left\{ -\frac{x-\theta_0}{\sigma_0} \right\} \frac{1}{\sigma_i} \exp \left\{ -\frac{y-\theta_i}{\sigma_i} \right\} dy dx \\ = \int_{\theta_0}^{\theta_i} \frac{1}{\sigma_0} \exp \left\{ -\frac{x-\theta_0}{\sigma_0} \right\} dx + \int_{\theta_i}^{\infty} \frac{1}{\sigma_0} \exp \left\{ -\frac{x-\theta_0}{\sigma_0} \right\} \exp \left\{ -\frac{x-\theta_i}{\sigma_i} \right\} dx \\ = 1 - \exp \left\{ -\frac{\theta_i - \theta_0}{\sigma_0} \right\} + \frac{\sigma_i}{\sigma_0 + \sigma_i} \exp \left\{ -\frac{\theta_i - \theta_0}{\sigma_0} \right\}$$

經過整理可得如上結果。

上述結果再一次驗證，在對稱分布之下，若 θ_i 和 θ_0 相同，則不論 σ_i 和

σ_0 為何， $p_i = 1/2$ 。但是，不對稱分布之下，雖然 θ_i 等於 θ_0 ，但是 p_i 仍與 σ_i 和 σ_0 有關。

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 之多重檢定 T (2.1)、 U^* 及 \hat{U}^* 方法在虛無假設之下，各處理組尺度參數相同或不同時實驗誤差率，即顯著水準 (significance level) 的變化。此外也比較此三種方法在不同對立假說之下，當各處理組尺度參數相同時，其族誤差率及檢定力的變化。此處的族誤差率指低估真正 MED 之機率，檢定力則是正確鑑別 MED 的機率。

本文的模擬研究考慮一個對照組與 $k=3, 4$ 個處理組的一元配置平衡實驗設計，即 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ ，各組資料服從具有相同位置參數 θ_i (對照組為 $\theta_0 = 0$)，但具有不同尺度參數 σ_i^2 的各種分布，包含常態分布、雙指數分布、混合型常態分布及左截指數分布。就對照組而言，所選擇的常態分布是標準常態分布；標準的雙指數分布；混合型常態分布中 80% 的資料服從標準常態分布，另有 20% 的資料服從均數為 0，但標準差為 5 的常態分布；左截指數分布則是標準指數分布。為研究在虛無假說之下尺度參數不同時，各檢定的實驗誤差率表現，考慮處理組的分布具有與對照組不同之尺度參數。

使用 International Mathematical and Statistical Library (簡稱 IMSL) 的附屬程式 RNNOF 生成標準常態分布之隨機變數，轉換得常態分布之隨機變數； RNEXT 生成指數分布之隨機變數，轉換得雙指數分布獲左截指數分布之隨機變數；最後，利用 RNUNF 生成一均勻隨機變數 U ，若 $U \leq 0.80$ ，利用 RNNOF 生成一組標準常態分布之隨機變數；若 $U > 0.80$ ，則利用 RNNOF 生成另一組標準常態分布之隨機變數，如此便可獲得對應的混合型常態分布之隨機變數。

此一模擬研究的模擬次數為 10,000 次，根據模擬的樣本資料計算統計量，經多重檢定後，藉以計算各種多重檢定的實驗誤差率，族誤差率，正確鑑定 MED 的檢定力。因此，在顯著水準 $\alpha = 0.05$ 下，實驗誤差率估計量的標準誤差約 $0.002 \left(\approx \sqrt{(0.05)(1-0.05)/10000} \right)$ ，檢定力估計量的標準誤差約 $0.005 \left(\approx \sqrt{(0.5)(0.5)/10000} \right)$ 。相關模擬研究列於表 1 至表 3。

4.2 模擬結果

根據表 1 的估計實驗誤差率可看出在各組尺度參數皆相同時，三種檢定皆能合理地維持顯著水準 0.05。在各組尺度參數不同時，修正的無母數方法 \hat{U}^* 檢定亦能合理的維持顯著水準，但是無母數方法 U^* 檢定便無法維持顯著水準，尺度參數變化越大，表現尤其明顯。有母

數方法 T 檢定因為需要在有相同變異數的常態分布下才能維持顯著水準，只要各組尺度參數不同或分布嚴重偏離常態時，便無法維持顯著水準。值得一提的是，在雙指數分布和混合型常態分布下，唯有尺度參數變化情形非常極端時， T 檢定的估計顯著水準才會偏高或偏低；在左截指數分布下，只要尺度參數稍有變化， T 檢定的估計顯著水準就會嚴重偏高。所以，一般而言 \hat{U}^* 檢定的表現更好。

根據表 2 的估計族誤差率，得知族誤差率皆能被合理地控制在 $0.05 \pm 3(0.02)$ ，即 0.044 和 0.056 之間。整體而言， \hat{U}^* 檢定的族誤差率最低，即較其他兩種檢定表現相對保守。

根據表 3 的估計檢定力，在常態分布、雙指數分布、混型常態分布下， T 檢定之檢定力較高，但在常態分布和混合型常態分布、階層順序情況下及在雙指數分布、傘型順序情況下， \hat{U}^* 檢定有較高之檢定力；在左截指數分布情況下， U^* 檢定之檢定力較高。值得一提的是 \hat{U}^* 檢定和 U^* 檢定有相當的檢定力，因此本文建議在劑量反應並非完全符合常態分布或各劑量組之變異或分散程度不同時，使用修正統計量 \hat{U}^* 。

第五章 實例分析

5.1 實例分析一

在此引用 Tamhane & Logan (2002) 所分析的資料：某藥廠進行一個一個隨機指派且雙盲的第 II 期臨床試驗，探討一種治療膝關節炎新藥的藥效。共有 370 個病人被隨機指派接受安慰劑 (控制組) 及 4 個遞增藥效的處理組。在為時四個禮拜的試驗結束之時，針對每個病人測量有效性的劑量反應觀測值 WOMAC 分數 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)，這是一個混和痛苦程度、僵硬程度及身體功能的計分，分為 0 到 10 分。WOMAC 越大表示越能有效地改善疾病程度。表四列示各組劑量反應資料之平均數及標準差。Tamhane & Logan (2002) 利用 Q-Q 圖說明常態分布的合理性，因為檢定變異數相等的 Bartlet 檢定統計量為 3.5674，其 p-值為 $0.4677 > 0.05$ ，進一步在變異數一致的常態分布之下進行最低有效改善膝關節炎藥物劑量的鑑別。

本文利用表四的統計量模擬生成一筆常態分布假設下的資料，並模擬之藥效反應資料以盒圖列於圖二。事實上，各劑量組資料常態分布檢定 Lilliefors 之 p-值皆大於 0.10。因此本文利用這筆生成的常態分布資料說明門檻值 $\delta = 0.5$ 之下，如何應用三種檢定方法鑑別 MED，

將結果列於表五。

執行三種檢定方法 T 、 U^* 及 \hat{U}^* ，我們必須求出檢定所需之臨界值。此處所求為對應四維常態分布的近似 $\alpha = 0.05$ 臨界值，其中檢定 T 及 U^* 對應的分布其相關係數矩陣可近似為

$$\begin{pmatrix} 1.0 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 1.0 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1.0 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1.0 \end{pmatrix},$$

但是檢定 \hat{U}^* 其估計之相關係數矩陣為

$$\begin{pmatrix} 1.0 & 0.548 & 0.516 & 0.519 \\ 0.548 & 1.0 & 0.586 & 0.586 \\ 0.516 & 0.586 & 1.0 & 0.553 \\ 0.519 & 0.586 & 0.553 & 1.0 \end{pmatrix}.$$

以檢定 T 而言，第一步 $k_1 = 4$ ，因為 $\max\{T_1, \dots, T_4\} = T_4 = 2.378 > c_4 = 2.168$ ，所以劑量組 4 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_2 = 3$ ，因為 $\max\{T_1, T_2, T_3\} = T_2 = 1.740 < c_3 = 2.071$ ，即劑量組 2 相對於控制組並沒有顯著效應，停止檢定。所以 T 檢定鑑別的 MED 為 4。

以檢定 U^* 而言，第一步 $k_1 = 4$ ，因 $\max\{U_1^*, \dots, U_4^*\} = U_4^* = 2.271 > c_4 = 2.161$ ，即劑量組 4 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_2 = 3$ ，因為 $\max\{U_1^*, \dots, U_3^*\} = U_2^* = 2.009 > c_2 = 1.917$ ，即劑量組 2 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_3 = 1$ ，因為 $\max\{U_1^*\} = U_1^* = 1.378 < c_1 = 1.645$ ，即劑量組 1 相對於控制組並沒有具有顯著效應，停止檢定。所以 U^* 檢定鑑別 MED

為 2。

以檢定 \hat{U}^* 而言，第一步 $k_1 = 4$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*, \dots, \hat{U}_4^*\} = \hat{U}_4^* = 2.316 > c_4 = 2.144$ ，即劑量組 4 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_2 = 3$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*, \dots, \hat{U}_3^*\} = \hat{U}_2^* = 2.021 > c_3 = 1.909$ ，即劑量組 2 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_3 = 1$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*\} = \hat{U}_1^* = 1.376 < c_1 = 1.645$ ，即劑量組 1 相對於控制組並沒有具有顯著效應，停止檢定。所以 \hat{U}^* 檢定鑑別 MED 為 2。

由以上分析結果得知，三種多重檢定比較得到不同的結論，其中有母數檢定鑑別 \widehat{MED} 為 4，而兩種無母數檢定鑑別 \widehat{MED} 為 2，即得到較低劑量水準為 MED。

5.2 實例分析二

在此引用 Westfall et al. (1999) 所分析的資料：某實驗探討一種治療狹心症新藥的藥效。共有 50 個病人被隨機指派接受安慰劑（控制組）及 4 個處理組。關於有效性的變數為舒緩狹心症疼痛時間，時間越大表示越能有效地改善疾病程度，將各組劑量反應資料列於表八，並以盒圖列於圖三。利用 Q-Q 圖說明常態分布的合理性，因為檢定變異數相等的 Bartlett 檢定統計量為 2.0691，其 p-值為 0.7231 >

0.05，進一步在變異數一致的常態分布之下進行最低有效改善膝關節炎藥物劑量的鑑別。事實上，各劑量組資料常態分布檢定 Lilliefors 之 p-值皆大於 0.10。因此本文利用這筆生成的常態分布資料說明三種檢定方法鑑別 MED，將結果列於表七。

執行三種檢定方法 T 、 U^* 及 \hat{U}^* ，我們必須求出檢定所需之臨界值。此處所求為對應四維常態分布的近似 $\alpha = 0.05$ 臨界值，其中檢定 T 及 U^* 對應的分布其相關係數矩陣可近似為

$$\begin{pmatrix} 1.0 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 1.0 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1.0 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1.0 \end{pmatrix},$$

但是檢定 \hat{U}^* 其估計之相關係數矩陣為

$$\begin{pmatrix} 1.0 & 0.500 & 0.354 & 0.221 \\ 0.500 & 1.0 & 0.442 & 0.307 \\ 0.354 & 0.442 & 1.0 & 0.225 \\ 0.221 & 0.307 & 0.225 & 1.0 \end{pmatrix}.$$

以檢定 T 而言，第一步 $k_1 = 4$ ，因為 $\max\{T_1, \dots, T_4\} = T_4 = 6.471 > c_4 = 2.224$ ，所以劑量組 4 相對於控制組具有顯著效應。進一步檢定 $k_2 = 3$ ，因為 $\max\{T_1, T_2, T_3\} = T_2 = 2.934 \geq c_3 = 2.118$ ，所以劑量組 3 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_3 = 2$ ，因為 $\max\{T_1, T_2\} = T_2 = 1.908 < c_3 = 1.964$ ，即劑量組 2 相對於控制組並沒有顯著效應，停止檢定。所以 T 檢定鑑別 MED 為 3。

以檢定 U^* 而言，第一步 $k_1 = 4$ ，因為 $\max\{U_1^*, \dots, U_4^*\} = U_4^* = 3.628 > c_4 = 2.161$ ，即劑量組 4 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_2 = 3$ ，因為 $\max\{U_1^*, U_2^*, U_3^*\} = U_3^* = 2.721 > c_3 = 2.062$ ，即劑量組 3 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_3 = 2$ ，因為 $\max\{U_1^*, U_2^*\} = U_2^* = 1.814 < c_2 = 1.917$ ，即劑量組 1 相對於控制組並沒有具有顯著效應，停止檢定。所以 U^* 檢定鑑別 MED 為 3。

以檢定 \hat{U}^* 而言，第一步 $k_1 = 4$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*, \dots, \hat{U}_4^*\} = \hat{U}_4^* = 17.938 > c_4 = 2.194$ ，即劑量組 4 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_2 = 3$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*, \hat{U}_2^*, \hat{U}_3^*\} = \hat{U}_3^* = 4.161 > c_3 = 2.075$ ，即劑量組 3 相對於控制組具有顯著效應。進一步 $k_3 = 2$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*, \hat{U}_2^*\} = \hat{U}_2^* = 2.014 > c_2 = 1.909$ ，即劑量組 2 相對於控制組具有顯著效應。進一步檢定 $k_4 = 1$ ，因為 $\max\{\hat{U}_1^*\} = \hat{U}_1^* = 0.795 < c_1 = 1.645$ ，即劑量組 1 相對於控制組並沒有具有顯著效應，停止檢定。所以 \hat{U}^* 檢定鑑別 MED 為 2。

由以上分析結果得知，三種多重檢定比較得到不同的結論，其中有母數檢定與未修正之無母數檢定鑑別 \widehat{MED} 為 3，而修正之無母數檢定鑑別 \widehat{MED} 為 2，即得到較低劑量水準為 MED。

第六章 結論及未來研究

本文在一元配置設計之下的劑量反應實驗提出修正成對統計量 \hat{U}^* ，建立一個封閉降階的多重檢定方法鑑別藥物最低有效劑量。此修正成對統計量可以廣義地處理具有設定藥效門檻值之問題。本文研究結果顯示，僅有該修正之無母數成對統計量 \hat{U}^* 檢定能維持顯著名目水準，且檢定力與未修正之無母數統計量相當。因此，雖然此檢定計算過程繁複，本文仍然建議當藥物劑量反應並非常態分布或各劑量組之變異或分散度不盡相同時，使用本文提出之修正成對統計量。

許多實際情形並非只有單一變數，例如藥效的衡量不但有血液中最高濃度(Cmax)，也有達到此最高濃度所需的時間(Tmax)，因此可針對多維變數進行最低有效劑量之鑑別。

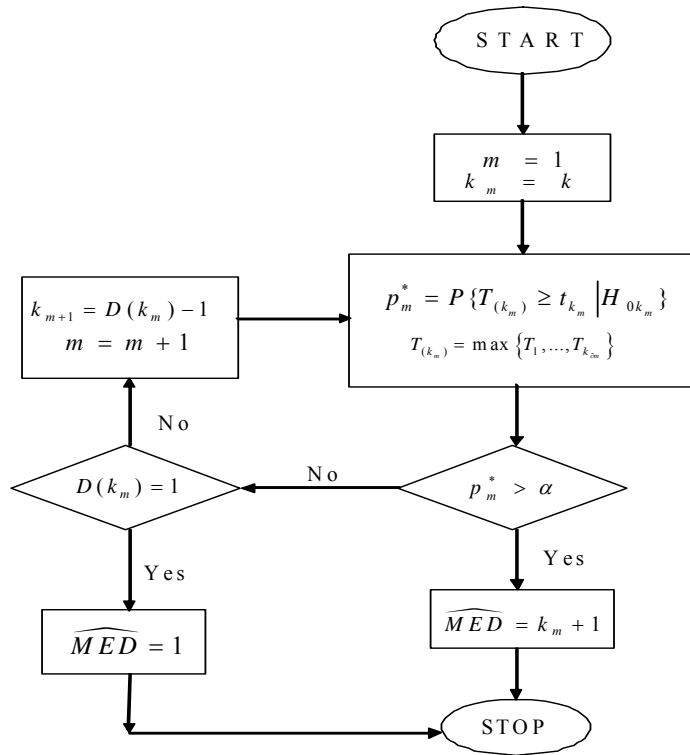
許多實際情形藥效過強也會造成毒性，因此可同時考慮設有門檻值之最大安全劑量 (maximum safety dose, 簡記 MSD)。若 $MED < MSD$ ，則可決定出劑量水準 $[MED, MSD]$ 為有效且安全之際量範圍。

參考文獻

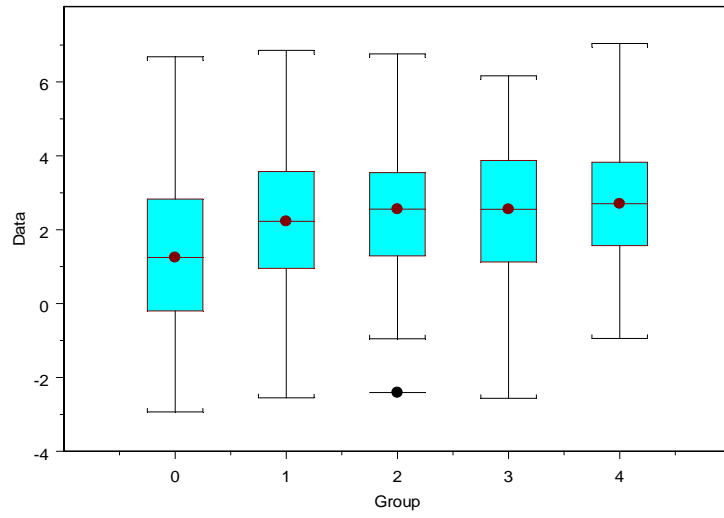
1. Birnbaum, Z.W. and Klose, O.M. (1957). Bounds for the variance of the Mann-Whitney statistic. *Annals of Mathematical Statistics* 28, 933-945.
2. Chen, Y.I. and Wolfe, D.A. (1990). Modifications of the Mack-Wolfe umbrella tests for a generalized Behrens-Fisher problem. *The Canadian Journal of Statistics* 18, 245-253.
3. Chen, Y.I. (1999). Nonparametric identification of the minimum effective dose. *Biometrics* 55, 1236-1240.
4. 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.
5. Halperin, M., Gilbert, P.R. and Lachin, J.M. (1987). Distribution-free confidence interval for $\Pr(X_1 < X_2)$. *Biometrics* 46, 71-80.
6. Jan, S.L. (2004). Nonparametric equivalents of contrasts for identifying the minimum effective dose. To appear in *Computational Statistics and Simulations*.
7. Jason C. Hsu and Roger L. Berger, (1999). Stepwise confidence intervals without multiplicity adjustment for dose-response and toxicity studies. *Journal of the American Statistical Association* 94, 468-482.
8. 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.
9. 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.
10. Mee, R.W. (1990). Confidence intervals for the probabilities and

tolerance regions based on a generalization of the Mann-Whitney statistic. *Journal of the American Statistical Association* 85, 793-799.

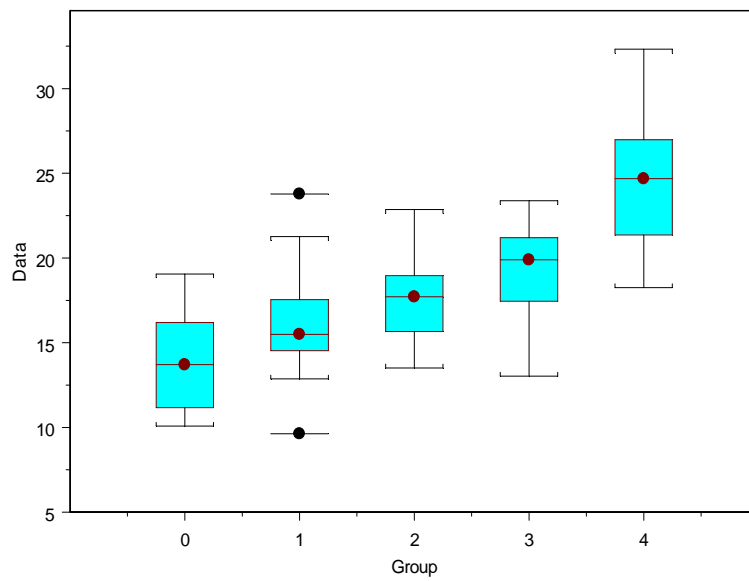
11. Ruberg, S.L. (1989). Contrasts for identifying the minimum effective dose. *Journal of the American Statistical Association* 84, 816-822.
12. Tamhane, A.C. Hochberg, Y. and Dunnett, C.W. (1996). Multiple test procedures for dose finding. *Biometrics* 52, 21-37.
13. Tamhane, A.C. and Logan, B.R. (2002). Multiple test procedures for identifying the minimum effective and maximum safe doses. *Journal of the American Statistical Association* 97, 293-301.
14. Westfall, P.H., Tobias, R.D., Wolfinger, R.D. and Hochberg, Y. (1999). *Multiple comparisons and multiple tests using the SAS system*, Cary, NC:SAS Institute Inc. .
15. 李真毓. (2003). 藥物最低有效劑量之穩健鑑別. 國立中央大學統計研究所碩士論文.



圖一：Tamhane 封閉降階檢定之流程圖



圖二：不同劑量水準下 WOMAC 分數之盒圖



圖三：不同劑量水準下停止疼痛時間之盒圖

表一：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之實驗誤差率估計值

(a) $k=3$

分布	σ_1/σ_0	σ_2/σ_0	σ_3/σ_0	\hat{U}^*	U^*	T
常態分布	1	1	1	0.049	0.050	0.051
	1	1	3	0.050	0.052	0.056
	1	3	5	0.049	0.072+	0.054
	1	5	5	0.050	0.077+	0.044
	5	5	5	0.049	0.090+	0.021-
雙指數 分布	1	1	1	0.047	0.047	0.048
	1	1	3	0.050	0.049	0.057
	1	3	5	0.047	0.061+	0.050
	1	5	5	0.048	0.071+	0.041-
	5	5	5	0.052	0.080+	0.021-
混合型 常態分布	1	1	1	0.047	0.047	0.051
	1	1	3	0.053	0.056	0.054
	1	3	5	0.050	0.073+	0.051
	1	5	5	0.050	0.080+	0.045
	5	5	5	0.049	0.087+	0.023-
左截指數 分布	1	1	1	0.050	0.044	0.050
	1	1	2	0.050	0.212+	0.351+
	1	2	3	0.049	0.519+	0.663+
	1	3	3	0.045	0.636+	0.729+
	3	3	3	0.045	0.741+	0.682+

續表一：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之實驗誤差率估計值

(b) $k=4$

分布	σ_1/σ_0	σ_2/σ_0	σ_3/σ_0	σ_4/σ_0	\hat{U}^*	U^*	T
常態分布	1	1	1	1	0.050	0.049	0.051
	1	1	5	5	0.050	0.071	0.057
	1	3	5	7	0.050	0.086	0.047
	3	5	5	7	0.050	0.099	0.028-
	5	5	7	7	0.051	0.112	0.021-
雙指數 分布	1	1	1	1	0.051	0.051	0.052
	1	1	5	5	0.050	0.068+	0.053
	1	3	5	7	0.048	0.077+	0.050
	3	5	5	7	0.050	0.087+	0.029-
	5	5	7	7	0.050	0.097+	0.021-
混合型 常態分布	1	1	1	1	0.049	0.049	0.051
	1	1	5	5	0.053	0.074+	0.054
	1	3	5	7	0.051	0.086+	0.050
	3	5	5	7	0.052	0.099+	0.033-
	5	5	7	7	0.051	0.104+	0.022-
左截指數 分布	1	1	1	1	0.050	0.046	0.055
	1	1	2	2	0.050	0.298+	0.428+
	1	2	3	4	0.046	0.731+	0.830+
	2	3	3	4	0.049	0.797+	0.781+
	3	3	4	4	0.051	0.874+	0.805+

表二：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之族誤差率估計值

(a) $k=3$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}^*	U^*	T
常態分布	0	0	3	0.030	0.049	0.050
	0	3	3	0.038	0.057	0.049
	3	3	3	-	-	-
	0	2	3	0.041	0.055	0.046
	1	2	3	-	-	-
	0	2	1	0.038	0.053	0.046
	0	2	2	0.042	0.057	0.049
	1	2	1	-	-	-
	1	3	1	-	-	-
雙指數 分布	0	0	3	0.025	0.044	0.047
	0	3	3	0.039	0.055	0.045
	3	3	3	-	-	-
	0	2	3	0.036	0.050	0.045
	1	2	3	-	-	-
	0	2	1	0.036	0.052	0.045
	0	2	2	0.036	0.052	0.046
	1	2	1	-	-	-
	1	3	1	-	-	-

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

續表二：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之族誤差率估計值

(a) $k=3$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}^*	U^*	T
混合型	0	0	3	0.027	0.047	0.048
常態分布	0	3	3	0.039	0.054	0.047
	3	3	3	-	-	-
	0	2	3	0.034	0.048	0.042
	1	2	3	-	-	-
	0	2	1	0.037	0.052	0.046
	0	2	2	0.039	0.052	0.045
	1	2	1	-	-	-
	1	3	1	-	-	-
	左截指數	0	0	1	0.030	0.045
分布	0	1	1	0.035	0.049	0.041
	1	1	1	-	-	-
	0	1	2	0.035	0.050	0.042
	1	2	3	-	-	-
	1	2	1	-	-	-
	0	2	1	0.034	0.049	0.043
	2	2	1	-	-	-
	1	3	1	-	-	-

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

續表二：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之族誤差率估計值

(b) $k=4$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}^*	U^*	T
常態分布	0	0	0	3	0.026	0.045	0.050
	0	0	3	3	0.029	0.050	0.051
	0	3	3	3	0.040	0.054	0.047
	3	3	3	3	-	-	-
	0	0	2	3	0.026	0.047	0.051
	0	1	2	3	0.028	0.044	0.039
	1	2	3	4	-	-	-
	0	0	3	1	0.027	0.047	0.053
	0	3	3	1	0.038	0.054	0.048
	1	3	3	1	-	-	-
雙指數 分布	0	0	0	3	0.025	0.045	0.049
	0	0	3	3	0.028	0.049	0.047
	0	3	3	3	0.040	0.054	0.046
	3	3	3	3	-	-	-
	0	0	2	3	0.025	0.047	0.048
	0	1	2	3	0.028	0.044	0.038
	1	2	3	4	-	-	-
	0	0	3	1	0.028	0.047	0.050
	0	3	3	1	0.038	0.053	0.047
	1	3	3	1	-	-	-

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

續表二：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之族誤差率估計值

(b) $k=4$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}^*	U^*	T
混合型	0	0	0	3	0.026	0.045	0.049
常態分布	0	0	3	3	0.027	0.049	0.051
	0	3	3	3	0.038	0.051	0.044
	3	3	3	3	-	-	-
	0	0	2	3	0.024	0.045	0.046
	0	1	2	3	0.030	0.047	0.042
	1	2	3	4	-	-	-
	0	0	3	1	0.029	0.048	0.052
	0	3	3	1	0.040	0.055	0.047
	1	3	3	1	-	-	-
	左截指數 分布	0	0	0	1	0.025	0.045
0		0	1	1	0.030	0.044	0.050
0		1	1	1	0.037	0.050	0.038
1		1	1	1	-	-	-
0		0	1	2	0.034	0.048	0.049
0		1	2	3	0.037	0.052	0.042
1		2	3	4	-	-	-
0		0	2	1	0.035	0.049	0.054
0		2	2	1	0.040	0.07	0.044
1		2	2	1	-	-	-

註：當 MED 為 1 時，FWE 為 0。

表三：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之檢定力估計值

(a) $k=3$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}^*	U^*	T
常態分布	0	0	3	0.970	0.951	0.950
	0	3	3	0.962	0.943	0.951
	3	3	3	1.0	1.0	1.0
	0	2	3	0.927	0.930	0.947
	1	2	3	0.608	0.679	0.687
	0	2	1	0.917	0.925	0.944
	0	2	2	0.924	0.925	0.943
	1	2	1	0.605	0.675	0.692
	1	3	1	0.618	0.687	0.698
雙指數 分布	0	0	3	0.942	0.939	0.942
	0	3	3	0.938	0.935	0.946
	3	3	3	0.990	0.995	0.995
	0	2	3	0.777	0.829	0.822
	1	2	3	0.458	0.540	0.451
	0	2	1	0.731	0.794	0.799
	0	2	2	0.774	0.827	0.825
	1	2	1	0.454	0.535	0.452
	1	3	1	0.476	0.544	0.460

續表三：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之檢定力估計值

(a) $k=3$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	\hat{U}^*	U^*	T
混合型	0	0	3	0.962	0.950	0.952
常態分布	0	3	3	0.955	0.943	0.952
	3	3	3	0.999	1.0	1.0
	0	2	3	0.801	0.849	0.885
	1	2	3	0.423	0.499	0.5
	0	2	1	0.751	0.814	0.868
	0	2	2	0.785	0.836	0.881
	1	2	1	0.413	0.492	0.507
	1	3	1	0.427	0.497	0.498
	左截指數 分布	0	0	1	0.543	0.632
0		1	1	0.582	0.659	0.537
1		1	1	0.671	0.762	0.671
0		1	2	0.640	0.685	0.582
1		2	3	0.794	0.837	0.715
1		2	1	0.792	0.840	0.711
0		2	1	0.918	0.927	0.916
2		2	1	0.961	0.984	0.965
1		3	1	0.784	0.830	0.701

續表三：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之檢定力估計值

(b) $k=4$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}^*	U^*	T
常態分布	0	0	0	3	0.974	0.951	0.949
	0	0	3	3	0.974	0.954	0.952
	0	3	3	3	0.961	0.947	0.954
	3	3	3	3	1.0	1.0	1.0
	0	0	2	3	0.919	0.925	0.938
	0	1	2	3	0.406	0.496	0.564
	1	2	3	4	0.609	0.675	0.689
	0	0	3	1	0.974	0.953	0.951
	0	3	3	1	0.963	0.950	0.957
	1	3	3	1	0.616	0.679	0.696
雙指數 分布	0	0	0	3	0.921	0.931	0.936
	0	0	3	3	0.936	0.935	0.940
	0	3	3	3	0.933	0.935	0.947
	3	3	3	3	0.990	0.996	0.996
	0	0	2	3	0.737	0.799	0.804
	0	1	2	3	0.293	0.376	0.335
	1	2	3	4	0.470	0.542	0.456
	0	0	3	1	0.920	0.933	0.934
	0	3	3	1	0.932	0.935	0.945
	1	3	3	1	0.482	0.551	0.459

續表三：當 $\alpha = 0.05$ 且 $n_0 = n_1 = \dots = n_k = 10$ 之檢定力估計值

(b) $k=4$

分布	θ_1	θ_2	θ_3	θ_4	\hat{U}^*	U^*	T
混合型	0	0	0	3	0.957	0.948	0.948
常態分布	0	0	3	3	0.964	0.946	0.948
	0	3	3	3	0.956	0.946	0.955
	3	3	3	3	0.998	0.999	1.0
	0	0	2	3	0.758	0.815	0.866
	0	1	2	3	0.241	0.319	0.357
	1	2	3	4	0.421	0.495	0.508
	0	0	3	1	0.953	0.946	0.946
	0	3	3	1	0.953	0.943	0.951
	1	3	3	1	0.442	0.506	0.510
左截指數 分布	0	0	0	1	0.497	0.607	0.497
	0	0	1	1	0.508	0.605	0.501
	0	1	1	1	0.550	0.647	0.560
	1	1	1	1	0.626	0.743	0.629
	0	0	1	2	0.579	0.639	0.533
	0	1	2	3	0.647	0.688	0.592
	1	2	3	4	0.791	0.840	0.711
	0	0	2	1	0.885	0.916	0.915
	0	2	2	1	0.904	0.918	0.939
	1	2	2	1	0.781	0.831	0.705

表四：服用不同劑量膝關節炎藥物之 WOMAC 平均分數及標準差

<i>i</i>	0	1	2	3	4
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
樣本數	76	73	73	75	73

表五：鑑別膝關節炎藥物 MED 的三種檢定統計量值及其結果

<i>i</i>	<i>T</i>	<i>U</i> *	\hat{U} *
1	1.245(1.655)	1.378(1.645)	1.376(1.645)
2	1.740(1.926)	2.009(1.917)	2.021(1.909)
3	1.563(2.071)	1.738(2.062)	1.737(2.049)
4	2.378(2.168)	2.271(2.161)	2.316(2.144)
MED	4	2	2
P 值	0.030	0.056	0.053

表六：服用不同劑量狹心症藥物之停止疼痛時間

	Control	Dose1	Dose2	Dose3	Dose4
1	12.03	17.54	18.97	20.6	25.29
2	19.06	15.48	18.96	19.19	32.32
3	14.24	21.26	18.92	23.38	24.08
4	11.17	9.63	13.51	18.52	18.25
5	16.19	14.53	16.27	17.45	26.98
6	10.08	15.51	17.49	14.93	28.29
7	13.18	16.2	15.67	21.16	25.39
8	10.35	12.86	14.41	13.03	21.36
9	15.99	23.78	17.93	21.51	23.91
10	18.01	15.18	22.86	21.2	20.14

表七：鑑別狹心症藥物 MED 的三種檢定統計量值及其結果

i	T	U^*	\hat{U}^*
1	1.071(1.680)	0.832(1.645)	0.795(1.645)
2	1.908(1.964)	1.814(1.917)	2.014(1.909)
3	2.934(2.118)	2.721(2.062)	4.161(2.075)
4	6.471(2.224)	3.628(2.161)	17.938(2.194)
MED	3	3	2
p 值	0.007	0.009	0.042