

제 1상 임상시험에서 곡선적합을 이용한 MTD 추정법

허은하^a, 김동재^{1,a}

“가톨릭대학교 의학통계학과

요약

제 1상 임상시험의 주된 목적은 신약의 최대허용용량(Maximum tolerated dose; MTD)의 추정이다. 본 논문에서는 실험으로 얻어진 Dose-toxicity data를 S자 모형에 적합시켜 MTD를 추정하는 방법을 제안하였다. 멈춤 규칙(stopping rule)에 의해 MTD가 결정되는 방법과 미리 정해진 표본수에서 실험을 종료하고 MTD를 추정하는 기존의 추정방법을 본 논문에서 제안한 방법과 모의실험을 통하여 비교하였다.

주요어: 제 1상 임상시험, 최대허용용량(Maximum tolerated dose), 독성 곡선.

1. 서론

임상시험연구의 첫 단계인 제 1상 임상시험은 환자들을 대상으로 독성이나 부작용 등의 중요하고 극히 제한된 반응만을 관찰하는 단계이다. 제 1상 임상시험의 주된 목적의 하나는 신약의 최대허용용량(Maximum tolerated dose; MTD)의 추정이다. 최대허용용량의 추정이란 사람에게 허용할 수 있는 독성수준에서 최대 효능을 가진 용량 범위의 추정이며 (O'Quigley와 Chevret, 1991), 또는 목표로 정한 독성 반응을 초과하지 않는 복용량의 추정 (Chevret, 1993)이다. 즉 안전한 1회 복용량 범위의 추정이라 할 수 있다. 여기서 MTD는 독성이 나타나지 않는 용량범위 중에서 최대 복용량을 뜻하거나, 또는 독성반응이 나타나는 용량범위 중에서 최소 복용량을 뜻한다 (Korn 등, 1994; Goodman 등, 1995). 제 1상 임상시험은 약물의 효과보다 약물의 정확성과 안전성에 초점을 맞추고 제 2상 임상시험에 사용될 신약의 용량을 결정하기 때문에 MTD의 추정은 매우 중요하다. 좀 더 구체적으로는 용량에 따른 독성 반응을 표현한 백분위수에서 대략 33분위수를 MTD로 정하고 있다 (Storer, 1989). 실험의 특징에 따라서 50%의 환자에게서 독성반응이 나타난 복용량을 중앙효과용량(median effect dose; MED)이라고 구분하여 이를 추정하기도 한다 (O'Quigley와 Chevret, 1991).

기존의 MTD를 결정하는 추정법은 Dixon과 Mood (1948)에 의해 제안된 DM방법이 있다. 이 추정법의 경우 1명의 환자의 독성반응에 의해 실험이 진행되므로 적은 표본수로 추정이 가능하다는 장점이 있지만 용량의 증가와 감소의 두 가지 경우만 가능하며 따라서 구체적인 멈춤 규칙이 있을 수 없다. 박인혜 (1999)는 DM방법은 계속 증가와 감소로 움직이게 되므로 MTD로 제시하는 용량이 넓게 분포되어 있다고 지적했다.

멈춤 규칙에 의해 MTD를 추정하는 방법은 Korn 등 (1994)이 제안한 표준방법이 있다(Standard Method; SM). 표준방법에는 SM3와 SM6계획이 있는데 이 표준 방법들은 환자들의 독성반응이 멈춤 규칙의 조건에 만족되면 실험을 종료하고 MTD를 제시하게 된다. Goodman 등 (1995)은 SM3방법이 미국에서 주로 사용되고 있는 표준방법이라 설명하고 있다. 필요한 정보가 충분히 수집된 후 멈춤 규칙에 의해 실험을 종료하는 것이라면 멈춤 규칙에 의한 방법이 고정표본수 방법보다 훨씬 효율적일 수 있고 실험 종료와 동시에 MTD 추정이 가능하다는 장점이 있다. 그러나 이 추정법에서 실험의 중

¹ 교신저자: (137-040) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수. E-mail: djkim@catholic.ac.kr

료에 영향을 미치는 것은 마지막 환자군의 반응뿐이라 다양한 환자들이 실험에 참여하는 순서에 따라 MTD를 잘못 추정할 수 있다는 단점이 있다.

최근 제 1상 임상시험에서 SM방법을 대체할 방법으로 CRM(Continual Reassessment Method)이 많이 사용되어지고 있다. CRM은 미리 고정된 피험자수를 통해 피험자 한명씩 시험하는 방법으로 시험 전에 피험자에게서 독성이 발생할 것이라 생각하는 목표독성율을 정하고 이전의 피험자에게서 얻어진 독성결과를 이용하여 현재의 dose-toxicity 곡선에 대한 정보를 수정하여 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정하는 축차적 MTD 추정법이다 (김동욱과 길순경, 2009). 강승호 (2002)는 CRM방법이 현실적으로 사용되기에는 여러 가지 문제점이 있음을 지적하였다. 첫째는 최초의 용량수준을 모수의 사전 분포에만 근거하여 결정하였고, 종종 가장 낮은 용량보다 높은 용량에 환자를 배정하기도하며 둘째는 용량이 올라갈 때, 아무런 제약 없이 수정된 용량독성곡선과 사후분포를 이용하여 결정되는 점, 세 번째는 실험에 지나치게 많은 시간이 소요된다는 점을 지적하였다. 이러한 문제점을 보완하기위해 수정된 CRM방법이 제안되었다 (Faries, 1994; Goodman, 1995; 강승호, 2002).

Johns와 Joiner (1991)는 비선형 회귀분석을 이용하여 dose-effect data를 식에 적합하여 복용량 수준의 증가 비율을 결정하거나 최대효과용량과 동등한 효과를 나타내는 용량수준을 추정하는 방법을 제안하였다. 본 논문에서는 Johns와 Joiner (1991)가 사용한 식을 dose-toxicity data에 적용하였다. 최소제곱회귀를 이용하여 곡선식에 적합한 후 추정된 모수와 미리 정해진 목표 독성율을 적합식에 역대입하여 얻은 용량수준을 MTD로 정하는 추정법을 제안한다. 이 방법은 용량수준 사이 값이거나 용량범위 밖에 위치할 때에도 MTD 추정이 가능하다. 또 33%의 독성반응이 나타난 복용량을 MTD로 추정하는 SM3방법과 50%의 독성반응이 나타난 복용량을 MTD로 추정하는 DM방법을 제안한 방법으로 추정된 MTD와 모의실험을 통하여 각각 비교하였다.

2. MTD 추정법

2.1. DM방법

DM방법은 미리 정해진 복용량 수준을 d_i ($i = 1, 2, \dots, k$)로 표시하며 $d(j)$ 는 j 번째 환자의 복용량 수준을 나타낸다. Y_j 는 j 번째 환자에게 나타난 독성반응으로 1(반응) 또는 0(무반응)의 값을 갖는 이항 확률변수이다 ($j = 1, 2, \dots, n$). 여러 계획에서 환자(군)에게 주는 용량은 일반적으로 최근 환자(군)의 독성반응의 유무에 따라 결정된다. 독성 반응을 곡선에서 목표 독성율을 θ 라 할 때, 제 1상 임상시험의 각 계획들은 정해진 θ 에 해당하는 용량수준을 추정토록 계획되었다. 시행절차는 먼저 동일 용량 수준 간격을 가진 복용량 (d_1, d_2, \dots, d_k)을 정한다. 첫 번째 환자는 첫 용량 수준 $d(1) = d_1$ 에서 시작하며 다음 환자의 용량수준은 아래와 같이 정한다.

$$d(j+1) = \begin{cases} d(j) + t_i I(d(j) < d_k), & Y_j = 0 \text{ (독성반응이 없을 때)}, \\ d(j) - t_i I(d(j) > d_1), & Y_j = 1 \text{ (독성반응일 때)}. \end{cases}$$

즉, 독성반응이면 용량을 감소시키고 아닌 경우에는 용량을 증가시킨다. 여기서 $t_i = d_{i+1} - d_i$ ($i = 1, 2, \dots, k-1$)로 i 번째 용량수준 간격이며, 함수 I 는 지시함수(indicator function)로 참일 때 1이며 거짓일 때 0의 값을 가진다. DM방법은 미리 정해진 표본수에서 실험을 종료하고 마지막 환자의 반응에 따라 증가 또는 감소된 용량수준 $d(n+1)$ 으로 MTD를 결정한다.

2.2. SM3방법

SM3방법은 환자들의 독성반응이 멈춤규칙의 조건에 만족되면 시행을 종료하고 MTD를 추정한다. SM3 계획은 미리 정해진 복용량수준에서 3명 환자 중 아무도 독성반응을 보이지 않는 경우에 다음 환

자군은 한 단계 높은 복용량을 적용하며 2명 이상이 독성반응을 나타내면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량수준을 MTD로 결정한다. 3명 중 1명의 환자가 독성반응을 나타낸 경우에는 추가로 3명을 동일 복용량수준을 적용하여 실험한다. 이들 총 6명중 1명이 독성 반응을 나타내면 다음 환자군은 한 단계 높은 복용량수준을 적용하고, 나머지 경우에는 실험을 종료하고 한 단계 낮은 용량수준을 MTD로 결정한다. 단 첫 용량수준에서 멈춤규칙의 조건이 만족되어 시행이 종료되는 경우와 마지막 용량수준 까지도 멈춤규칙이 만족되지 않아 시행이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하다.

2.3. 곡선적합 MTD 추정법

미리 정해진 복용량 수준을 d_i ($i = 1, 2, \dots, k$)라 하고 복용량 수준 당 n 명의 환자를 배정한다. d_i 복용량 수준에서 j 번째 환자에서 나타난 독성 반응을 확률변수 Y_{ij} ($i = 1, 2, \dots, k, j = 1, 2, \dots, n$)로 표시한다. Y_{ij} 는 독성반응을 나타내는 이항확률변수로 1은 독성반응, 0은 무반응을 나타낸다. 복용량 수준 d_i 에서 표본 독성을 T_i 는

$$T_i = \frac{\sum_{j=1}^n Y_{ij}}{n}, \quad (i = 1, 2, \dots, k, j = 1, 2, \dots, n)$$

이며 이는 d_i 복용량 수준에서 환자군의 독성 반응의 평균이다.

복용량 수준에 환자군의 배정은 각 복용량 수준에서 이전 환자군의 독성 반응에 상관없이 다음 환자군은 미리 정해진 복용량 수준에서 이전 환자보다 한 단계 높은 복용량 수준을 적용 받는다.

로짓모형($p =$ 독성율, $x =$ 복용량)을 독성율 p 에 대해 정리한 식

$$p = \frac{\exp(\alpha + \beta x)}{1 + \exp(\alpha + \beta x)}$$

와 유사한 Johns와 Joiner (1991)가 사용한 식

$$T = (U - L) \left[\frac{\exp\{(d - S)W\}}{1 + \exp\{(d - S)W\}} \right] + L, \quad (2.1)$$

$T =$ 복용량 수준에서의 독성효과

$d =$ 복용량 수준

$U =$ 곡선점근선의 E의 마지막 상수값

$L =$ 곡선점근선의 E의 처음 상수값

$S =$ 변곡 dose level

$W = S$ 에서 line의 기울기

을 이용하여 적합 시킨다. 이때 식 (2.1)에서 나타내는 4개의 모수의 의미는 위와 같다. 여기서 W 의 가장 큰 값은 독성 반응율의 가장 급격한 변화를 나타낸다. 그림 1은 식 (2.1)에 적합 시킨 모형의 예시이며 적합된 곡선은 S자 모형을 가지는 곡선이 되고 가로축은 복용량수준을 나타내며 세로축이 각 용량 수준에서의 독성율을 나타낸다.

특별한 표본 독성율이 나타난 경우에는 Gauss-Newton방법에서 수렴기준을 만족하지 못해 식 (2.1)에 적합 되지 않을 수도 있다. 이는 복용량 수준범위에서 독성율 곡선이 S자모형의 곡선을 잘 따라가지 못하는 경우이다.

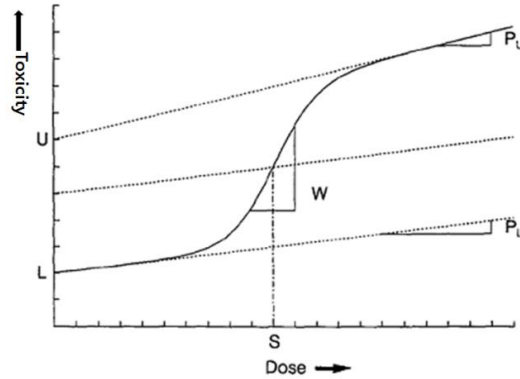


그림 1: Dose-Toxicity 적합곡선

복용량 수준 d_i 와 각 복용량 수준에서 얻어진 표본 독성을 T_i 을 식 (2.1)에 적용하여 Gauss-Newton방법을 이용한 비선형회귀로 곡선에 적합하면 추정된 독성을

$$\hat{T}_i = (\hat{U} - \hat{L}) \left[\frac{\exp\{(d_i - \hat{S})\hat{W}\}}{1 + \exp\{(d_i - \hat{S})\hat{W}\}} \right] + \hat{L}, \quad i = 1, 2, \dots, k$$

을 얻을 수 있다. 곡선적합으로 얻어진 식을 이용하여 MTD의 추정이 가능하다. 곡선적합 추정법은 MTD 추정에서 목표독성율을 마음대로 정하여 사용할 수 있다. 본 논문에서는 DM방법, SM3방법과 비교하기 위해 50% 또는 33%의 독성 반응을 가지는 복용량 수준을 MTD로 추정한다면 적합된 식에서 50%, 33%의 독성율을 나타내는 지점의 복용량 수준을 계산함으로써 MTD를 추정할 수 있다. 이때 추정된 MTD는 주어진 복용량 수준이 아닌 값으로 추정될 수도 있다. 즉 목표 독성율을 θ 로 정의하면 $(100 \times \theta)\%$ 에서의 MTD 추정은 추정된 독성을 \hat{T}_i 대신 θ 를 대입한다. 이 대입한 식을 d_i 로 정리하면 MTD_θ 추정량

$$MTD_\theta = \left[\left\{ \ln \left(\frac{T - \hat{L}}{\hat{U} - \hat{L}} \right) \right\} / \hat{W} \right] + \hat{S} \quad (2.2)$$

을 얻을 수 있다. 50%와 33% 목표 독성율을 가지는 복용량 수준을 MTD로 추정한다면 $T = 0.5$ 와 $T = 0.33$ 을 식 (2.2)에 각각 대입하여 MTD를 구한다. 본 논문에서는 DM방법과 SM3방법을 적합 추정법과 비교하기 위해 $T = 0.5$ 일 때와 $T = 0.33$ 일 때만을 제시하였지만 더 낮은 독성율을 가지는 MTD를 추정한다면 $T = \theta$ 를 대입하여 MTD_θ 추정이 가능하다.

3. 모의시험 계획 및 결과

본 논문에서 제시한 MTD 추정법과 Korn 등 (1994)의 Standard Method3방법(또는 SM3방법)과 단순 Up-and-Down방법(또는 DM방법)을 비교하기 위하여 모의시험을 실시하였다.

1상 임상시험에서 6단계의 복용량수준을 많이 사용하지만 본 논문에서는 4개의 모수를 가지는 식에 적합시키기 위해 복용량 수준을 10단계로 지정하였다. 모의시험에서 Dose-toxicity 곡선1은 Faries (1994)의 논문에서 사용된 곡선을 사용하였으며 곡선2와 곡선3의 경우 박인혜 (1999)의 논문에서 사용한 곡선을 기초로 6단계의 복용량 수준의 곡선을 10단계의 복용량 수준으로 수정하여 사용하였다. 모의시험에서 사용한 각 복용량 수준의 독성 반응율의 곡선은 표 1과 같다. 곡선1은 목표로 하는 독성율

표 1: 모의 실험에서 사용된 Dose-toxicity 곡선

복용량 수준(i)	Dose(mg/m^2)	곡선1 (p_{i1})	곡선2 (p_{i2})	곡선3 (p_{i3})
1	80	0.02 (0.02)	0.22 (0.24)	0.00 (0.03)
2	160	0.03 (0.03)	0.32 (0.30)	0.01 (0.03)
3	270	0.05 (0.05)	0.41 (0.39)	0.04 (0.04)
4	400	0.08 (0.08)	0.48 (0.49)	0.09 (0.06)
5	530	0.15 (0.15)	0.54 (0.57)	0.12 (0.09)
6	710	0.30 (0.30)	0.69 (0.68)	0.19 (0.16)
7	950	0.59 (0.59)	0.80 (0.79)	0.24 (0.31)
8	1200	0.83 (0.83)	0.89 (0.88)	0.59 (0.56)
9	1450	0.95 (0.95)	0.94 (0.95)	0.83 (0.82)
10	1700	0.98 (0.98)	0.99 (0.99)	0.98 (0.99)

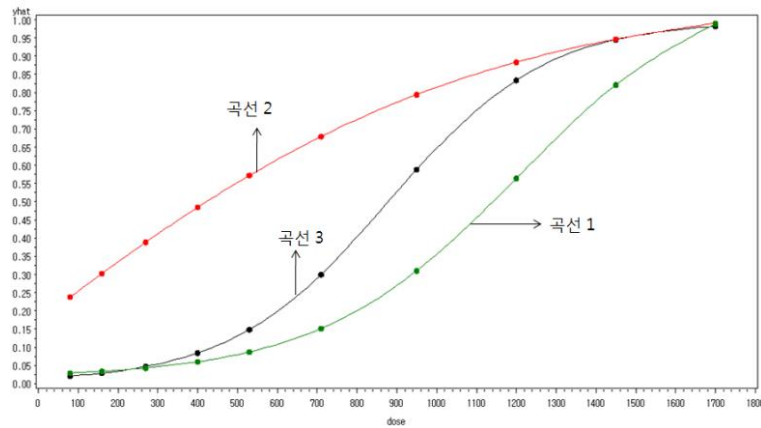


그림 2: 독성반응을 곡선

표 2: 각 곡선별 True MTD

곡선	$\theta = 0.5$	$\theta = 0.33$
곡선1	878.80	737.76
곡선2	422.02	194.18
곡선3	1141.51	972.48

0.33과 0.5를 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포되어있고 곡선2는 처음 용량수준부터 이미 높은 독성 반응을 보이고, 곡선3은 용량수준 7까지 독성 반응율이 매우 낮았으나 급격히 증가하는 경우이다. 또한 곡선1, 2, 3의 독성율은 식 (2.1)과 완전히 일치되지 않기 때문에 그림 2와 같이 적합하여 얻은 곡선위의 독성율로 수정하여 표 1 괄호 안에 나타내었다.

표 1에서 주어진 곡선1, 2, 3을 제시한 모형 식 (2.1)에 적합하여 얻은 모수로 $T = 0.5$ 일 때와 $T = 0.33$ 일 때 식 (2.2)에 대입하여 얻은 MTD 결과는 표 2에 나타냈으며 이를 true MTD라 한다. true MTD는 적합한 곡선에서 목표로 하는 독성율을 가지는 복용량을 나타낸다.

모의시험에서 적합추정법의 경우 d_1 부터 d_{10} 복용량 수준에 각각 3명의 환자를 배정하여 총 30명의 환자로 시험을 진행하였고 DM방법의 경우 미리 정해진 표본수에서 시험을 종료한 후 MTD를 추정하기 때문에 적합추정법과 비교하기 위해 같은 30명의 환자로 지정하였다. SM방법은 stopping dose에 따라 표본수가 달라지므로 시행에서 사용된 표본수의 평균값을 제시하였다.

표 3: 곡선별 DM과 적합 추정법의 비교 ($\theta = 0.5$)

곡선	추정법	D					
		N	중앙값	평균	표준편차	최솟값	최댓값
곡선1	DM	9795	168.80	261.03	268.63	-571.20	798.80
	FIT	9892	44.52	48.25	176.81	-390.13	737.78
곡선2	DM	7570	262.02	195.37	163.05	-777.98	342.02
	FIT	9133	15.29	7.73	234.49	-953.57	999.75
곡선3	DM	9116	611.51	673.70	267.14	-308.49	1061.5
	FIT	9116	169.90	175.73	215.31	-176.42	717.85

표 4: 곡선별 SM3과 FIT방법의 MTD 추정 값과 표본수 비교 ($\theta = 0.33$)

곡선	추정법	D						표본수
		N	중앙값	평균	표준편차	최솟값	최댓값	
곡선1	SM3	9392	337.76	333.21	198.17	-212.24	657.76	16.82
	FIT	9884	28.02	35.58	239.40	-442.18	694.04	30
곡선2	SM3	4307	114.18	77.70	64.16	-205.83	114.18	7.88
	FIT	7563	-54.48	-77.54	185.43	-741.01	193.47	30
곡선3	SM3	9348	572.48	471.82	287.40	-227.52	892.48	17.74
	FIT	9145	220.23	217.77	266.51	-684.13	971.60	30

모의시험에서 복용량 수준의 독성 분포는 SAS의 RANBIN 함수를 사용하여 각 복용량 수준에 이항분포난수를 생성하였다. 각 복용량 수준에 3명의 환자가 배정되는 SM방법과 곡선적합방법의 경우 $\text{Bin}(3, p_{ii})$ 로 난수를 발생하고 각 복용량 수준에 1명의 환자가 배정되는 DM방법의 경우 $\text{Bin}(1, p_{ii})$ 로 난수를 발생하였다. 이때의 값은 표 1에서 곡선 l ($l = 1, 2, 3$)의 i ($i = 1, 2, \dots, 10$)번째 복용량의 독성율이다. 적합 추정법에서 난수생성으로 구해진 표본독성율의 곡선적합은 SAS의 PROC NLIN을 사용하였다. 추정된 모수를 식 (2.2)에 대입하여 MTD를 추정하였고 이를 10,000번 반복 시행하였다.

본 논문에서 비교하고자 하는 3가지 방법으로 추정된 MTD와 true MTD의 차이를

$$D = \text{true MTD} - \text{추정 MTD}$$

로 나타냈고 D 의 중앙값, 평균, 표준편차, 최솟값, 최댓값을 제시하였다. 목표 독성율이 50%일 경우, 즉 DM방법과 $T = 0.5$ 일 때의 적합 MTD 추정법의 비교를 표 3에 제시하였고 목표 독성율이 33%일 경우 SM3과 $T = 0.33$ 일 때 적합 MTD 추정법의 비교를 표 4에 제시하였다.

표 3과 4에서 N 은 10,000번의 반복시행 중에서 MTD가 추정된 곡선의 수를 나타내는데 DM방법과 SM3방법의 경우 N 이 10,000보다 작은 이유는 d_1 에서 독성반응이 관찰되어 실험을 진행할 수 없는 경우 또는 최고용량수준인 d_{10} 에 도달하여 더 이상 증가할 수 없는 경우, 즉 경계선 조건(boundary condition)에 해당하는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하기 때문이다. 적합 MTD 추정법의 경우 dose-toxicity 곡선이 식 (2.1)에 수렴되지 않아 MTD 추정이 불가능한 경우가 발생되기 때문이다. 추정된 N 수를 비교해 보면 DM방법과 SM3방법에 비해 적합 MTD 추정법이 MTD추정이 불가능한 경우가 적게 나타났다. 이는 적합 추정법이 DM방법이나 SM방법에 비해 실험의 효율성이 좋다고 할 수 있다.

DM방법과 $T = 0.5$ 일 때 적합 MTD 추정법을 비교한 표 3에서 목표로 하는 독성율을 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포되어 있는 곡선1의 경우 적합 MTD 추정법의 차의 평균과 중앙값이 DM방법에 비해 작다. 또한 적합 추정법의 표준편차는 176.81로 DM방법에 비해 매우 작은 값을 가진다. 곡선2와 곡선3의 경우 곡선1과 마찬가지로 적합 추정법의 차의 중앙값과 평균이 DM방법에 비해 작은 값을 나타낸다. 그러나 표준편차의 경우에는 DM방법과 비슷하거나 더 큰 값을 나타내는데 이는 처음 용량수준부터 높은 독성 반응율을 보이는 거나 독성 반응율이 급격히 증가하는 곡선의 특징 때문

이다. 특히 곡선2의 경우 처음 용량수준부터 높은 독성반응이 나타나 곡선에 적합 시켰을 때 $\theta = 0.5$ 의 용량수준을 추정하는데 있어 초기 복용량 수준으로 추정하는 경우가 많이 발생되어 다른 곡선에 비해 차의 최댓값이 매우 크게 나타났다.

SM3방법과 적합 추정법을 비교한 표 4에서 차의 중앙값과 평균은 3가지 곡선에서 모두 적합 추정법이 SM3방법보다 매우 작은 값을 나타낸다. DM방법과 비교한 결과와 마찬가지로 목표 독성율을 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포되어 있는 곡선1에서 SM3방법의 차의 평균은 333.21, 적합 추정법은 35.58로 매우 큰 차이로 적합 추정법이 좋음을 알 수 있다. 중앙값도 같은 경향을 보인다. 하지만 $\theta = 0.5$ 일 때와는 다르게 D 의 표준편차가 SM3방법에 비해 크게 나타난다. 이는 낮은 복용량 수준에서 높은 독성율을 보이는 경우 MTD가 낮은 복용량 수준으로 추정되거나 독성 반응율이 급격히 증가하는 경우 증가수준에 따라 MTD 추정이 달라지기 때문이다.

또한 SM3방법의 표본수는 각 곡선에서 평균이 각각 16.82, 7.88, 17.74이다. 이는 적합 추정법의 표본수 30에 비해 적음을 알 수 있다.

4. 결론 및 고찰

기존의 MTD 추정법 중에 DM방법 경우 1명의 환자의 독성반응에 의해 실험이 진행되므로 예외적으로 용량의 증가와 감소의 두 가지 경우만 가능하다. 따라서 구체적인 멈춤 규칙이 있을 수 없고 계속 증가와 감소로 움직이게 되므로 MTD로 제시하는 용량이 넓게 분포되어 있다는 단점이 있으며 SM3방법의 경우 실험의 종료에 영향을 미치는 것은 마지막 환자군의 반응뿐이라 다양한 환자들이 실험에 참여하는 순서에 따라 MTD를 잘못 추정할 수 있는 단점이 있다. 또한 기존의 방법은 모두 미리 정해진 복용량 수준 내에서만 MTD 추정이 가능하여 용량수준사이 값의 추정이 불가능하다는 한계를 나타냈다. 본 논문에서는 이러한 단점을 보완하기 위해 모든 용량수준에 같은 수의 환자를 배정해 dose-toxicity에 대한 정보를 얻은 후 이를 S자 모형에 적합 시켜 MTD를 추정하는 방법을 제안하였다.

적합 MTD 추정법은 정해진 용량수준에서만 추정이 가능한 기존방법에 비해 MTD가 용량수준 사이 값이거나 용량범위 밖에 위치할 때에도 정확한 추정을 가능하게 하며 멈춤 규칙을 적용하지 않고 모든 용량수준에 3명의 환자를 배정하여 실험이 끝난 후 모형에 적합하여 MTD를 추정해 SM3에서 지적된 환자의 참여순서에 따라 MTD의 추정이 달라지는 단점을 보완하였다. 또한 주어진 식에 곡선적합한 후에 추정식에 의해 MTD를 추정하기 때문에 목표 독성율이 33%일 때와 50%일 때 모두 추정이 가능하다는 장점이 있다.

모의실험 결과로부터 $\theta = 0.5$ 의 경우 목표로 하는 독성율을 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포되어있는 곡선의 경우 true MTD와 추정 MTD의 차의 평균과 중앙값, 분산이 모두 작은 값을 나타냈고 독성 반응율이 급격히 증가하는 곡선의 경우 또는 처음 용량수준부터 높은 독성을 나타내는 곡선의 경우에는 차의 평균과 중앙값에서는 작은 차이를 나타냈으나 곡선의 특징 때문에 표준편차가 크게 나타났다. $\theta = 0.33$ 의 경우에도 차이의 평균이 SM방법에 비해 작은 차이를 보이지만 표준편차는 SM방법보다 모두 크게 나타났다. 표본수는 SM방법에 비해 더 큰 표본수가 요구되며 SM방법에 비해 높은 복용량수준에서 실험되는 비율이 높다는 단점이 있다.

Gauss-Newton방법에서 수렴기준을 만족하지 못해 식 (2.1)에 적합 되지 않는 경우 식 (2.1)에 upper점근선의 기울기 P_U 와, lower점근선의 기울기 P_L 를 추가한 식

$$T = [U - L + d(P_U - P_L)] \left[\frac{\exp\{(d - S)W\}}{1 + \exp\{(d - S)W\}} \right] + L + P_L d \quad (4.1)$$

을 사용할 수 있다. 위 식은 식 (2.1)에 적합 되지 않는 경우에도 적합 되는 경우도 있다. 하지만 두 개의 추가적인 모수 때문에 더 많은 복용량 수준을 사용하는 경우를 제외하고는 곡선이 주어진 식에 수

림하지 않는 경우가 많이 발생한다. 식 (4.1)의 경우 6개의 모수를 가지고 있는데 1상 임상시험의 경우 더 많은 복용량 수준의 사용이 사실상 불가능하기 때문에 실제 시험상황에서 식 (4.1)의 적용은 한계가 있다. 따라서 본 논문에서는 식 (2.1)만을 사용하여 분석하였다. 작은 단계의 복용량수준으로도 식 (4.1)에 적합시킬 수 있다면 더욱 일반적인 사용이 가능할 것이며 이 부분에 대한 연구를 보완해야 할 것으로 보인다. 또한 적합추정법의 경우 적합을 위해 높은 독성을 가지는 복용량 수준에도 환자가 배정된다는 단점이 있어 더 적은 모수를 가지는 모델에의 적용이 추후 연구과제로 남아있다.

참고 문헌

- 강승호 (2002). 1상 임상실험에서 수정된 CRM에 대한 연구, <응용통계연구>, **15**, 323-336.
- 김동욱, 김순경 (2009). 제 1상 임상시험의 SM, CRM, ATD에서 결정된 MTD의 정확성과 안전성비교, <한국통계학회 논문집>, **16**, 51-65.
- 박인혜 (1999). <제 1상 축차 임상시험의 최대 허용용량 추정법>, 가톨릭대학교 의학통계학과 의학통계전공 석사논문.
- Chevret, S. (1993). The continual reassessment method in cancer phase I clinical trials: A simulation study, *Statistics in Medicine*, **12**, 1093-1108.
- Dixon, W. J. and Mode, A. M. (1948). A method for obtaining and analyzing sensitivity data, *Journal of the American Statistical Association*, **43**, 109-126.
- Faries, D. (1994). Practical modifications of the continual reassessment method for phase I cancer clinical trials, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **4**, 147-164.
- Goodman, S. N., Zhurak, M. L. and Piantadosi, S. (1995). Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies, *Statistics in Medicine*, **14**, 1149-1161.
- Johns, H. and Joiner, M. C. (1991). A simple method for fitting curves to dose-effect data for functional damage, *International Journal of Radiation Biology*, **60**, 533-541.
- Korn, E. L., Midthune, D., Chen, T. T., Rubinstein, L. V., Christian, M. C. and Simon, R. M. (1994). A comparison of two phase I trial designs, *Statistics in Medicine*, **13**, 1799-1806.
- O'Quigley, J. and Chevret, S. (1991). Method for dose finding studies in cancer clinical trials: A review and results of a monte carlo study, *Statistics in Medicine*, **10**, 1647-1664/1093-1108.
- Storer, B. E. (1989). Design and analysis of phase I clinical trials, *Biometrics*, **45**, 925-937.

Maximum Tolerated Dose Estimate by Curve Fitting in Phase I Clinical Trial

Eunha Heo^a, Dongjae Kim^{1,a}

^aDepartment of Biostatistics, The Catholic University of Korea

Abstract

The purpose of a Phase I clinical trial is to estimate the maximum tolerated dose, MTD, of a new drug. In this paper, the MTD estimation method is suggested by curve fitting the dose-toxicity data to an S-shaped curve. The suggested MTD estimation method is compared with established MTD estimation procedures using a Monte Carlo simulation study.

Keywords: Phase I clinical trial, Maximum tolerated dose(MTD), dose-toxicity curve.

¹ Corresponding author: Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-710, Korea.
E-mail: djkim@catholic.ac.kr