

제 1상 임상시험에서 멈춤 규칙을 이용한 수정된 최대허용용량 추정법

박주희¹, 김동재²

¹²가톨릭대학교 대학원 의학통계학과

접수 2012년 9월 19일, 수정 2012년 10월 15일, 게재확정 2012년 11월 1일

요약

제 1상 임상시험의 주목적은 신약 후보 물질의 독성을 평가하여 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 약물의 적절한 용량인 최대허용용량의 추정이다. 기존에 최대허용용량을 추정하는 방법에는 표준방법 (Storer, 1989; Korn 등, 1994) 그리고 NM방법 (Lee와 Kim, 2012) 등이 있다. 본 연구에서는 많은 피험자들이 낮은 용량에 많이 할당되는 점을 보완하고 기존의 최대허용용량 추정법보다 적은 수의 피험자로 실험하기 위해서 기존 최대허용용량 추정법을 수정한 멈춤 규칙을 적용시킨 추정법을 제안하였다. 기존의 방법들과 새롭게 제시한 방법을 모의실험을 통하여 비교하였다.

주요용어: 멈춤 규칙, 제 1상 임상시험, 최대허용용량.

1. 머리말

의약품의 안정성과 유효성을 증명할 목적으로 해당 약물의 약동·약력·약리·임상적 효과를 확인하고 사람을 대상으로 실시하는 시험을 임상시험 (clinical trial)이라고 한다. 임상시험의 첫 단계인 제 1상 (phase I) 임상시험은 신약 후보 물질의 안전성을 평가하고 약물 동력학 (pharmacokinetics) 및 약력학 (pharmacodynamics)을 연구하기 위해 환자들을 대상으로 독성 및 부작용 등 반응을 관찰하는 단계이다. 제 1상 임상시험의 주된 목적은 피험자가 견딜 수 있는 독성수준에서 독성이 나타나지 않는 용량범위 중 최대복용량, 또는 독성반응이 나타나는 용량범위 중 최소복용량 (Korn 등, 1994)인 최대허용용량 (maximum safe or tolerated dose; MTD)을 추정하는 것이며 적은 수의 피험자를 통해 MTD를 정확히 결정해야 한다. 용량에 따른 독성 반응을 표현한 백분위수에서 대략 33분위수를 MTD로 정하고 있다 (Storer, 1989).

기존에 제시된 MTD 추정 방법 중 Dixon과 Mood (1948)가 제시한 DM방법이 있다. 이 추정법은 피험자 1명의 독성반응에 의해 실험이 진행되므로 간단하고 실험 전에 피험자수를 결정한다. 따라서 적은 표본수로 추정이 가능하다는 장점이 있지만 용량의 증가와 감소의 두 가지 경우만 가능하여 구체적인 멈춤 규칙이 없고 일부 피험자는 치료효과가 없는 낮은 용량에 할당된다는 단점이 있다.

DM방법의 단점을 보완하기 위해 멈춤 규칙에 이용한 MTD 추정법은 Storer (1989)와 Korn 등 (1994)이 제시한 표준방법 (standard method; SM)이 있다. 표준방법에는 SM3와 SM6이 있는데 이 표준 방법들은 피험자들의 독성반응이 멈춤 규칙의 조건에 만족되면 실험을 종료하고 MTD를 추정하게 된다. SM은 점진적으로 용량을 올리기 때문에 MTD를 조심스럽게 찾아 나갈 수 있다는 장점이

¹ (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 대학원, 의학통계학과, 석사과정.

² 교신저자: (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 대학원, 의학통계학과, 교수.
E-mail: djkim@catholic.ac.kr

있다. 그러나 많은 피험자들이 낮은 용량에 많이 할당되는 점과 첫 용량수준에서 멈춤 규칙의 조건이 만족되어 실험이 종료되는 경우와 마지막 용량수준까지에서 멈춤 규칙이 만족되지 않아 실험이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하다는 단점이 있다.

최근 제 1상 임상시험에서 SM을 대체할 방법으로 O'Quigley 등 (1990)이 제시한 연속재평가방법 (continual reassessment method; CRM)이 많이 사용되고 있다. CRM은 이전의 피험자에게서 얻어진 독성 결과를 이용하여, 우리가 가지고 있는 용량독성곡선에 대한 정보를 수정하여, 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정하는 축차적인 MTD 추정방법이다. CRM은 최초의 용량수준을 모수의 사전분포만 이용하여 결정하였고, 피험자 한 명씩 실험하기 때문에 실험에 지나치게 많은 시간이 소요되고, 용량이 올라갈 때 아무런 제약 없이 수정된 용량독성곡선과 사후분포를 이용하여 결정된다는 문제가 있다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 수정된 CRM (O'Quigley와 Shen, 1996; Kang, 2002)이 제시되었다.

기존의 용량 증가방법에서 치료효과가 없는 낮은 용량에 많은 피험자가 할당되는 문제점을 개선하기 위해 제시된 방법으로 Simon 등 (1997)은 가속적정계획 (accelerated titration design; ATD)을 제시하였다. ATD는 시작용량에서부터 한 명씩 용량 증가를 시키는 단계와 세 명씩 용량증가를 시키는 단계로 구성된다.

독성반응이 나타나지 않는 낮은 용량에서는 다음 용량으로 올라가는 속도를 SM3보다는 빠르게 하고, 독성반응이 나타났을 때 DM방법보다는 엄격한 규칙으로 다음 용량을 높이는 방법으로 Lee와 Kim (2012)이 제시한 NM방법은 DM방법과 SM3를 결합한 방법으로 SM3와 마찬가지로 피험자들의 독성반응이 멈춤 규칙의 조건이 만족되면 실험을 종료하고 MTD를 추정하는 방법이다. 목표 독성을 33%보다 높은 MTD를 추정하고 높은 독성율에 피험자가 할당되는 비율이 높다는 단점이 있다.

본 논문에서는 많은 피험자들이 낮은 용량에 많이 할당되는 점을 보완하고 적은 수의 피험자로 실험을 종료하기 위해 표본수를 미리 정하지 않고 멈춤 규칙을 적용시켜 MTD를 추정하는 방법을 제안하였다. 처음에는 피험자 한 명씩 DM방법과 동일하게 용량을 증가시키다가 독성반응이 나타나면 한 명을 동일한 복용량에 추가해서 두 명 중 1명이 독성반응이 나타나면 또 다시 한 명을 동일한 복용량에 추가해서 MTD를 추정하는 두 단계 MTD추정법을 제시하였다. 이 방법은 기존에 제시된 MTD 추정법보다 적은 수의 피험자로 실험을 종료하고 초기에 실험시간이 줄어들고, 낮은 용량에서 다음 용량으로 올라가는 속도는 표준방법보다는 빠를 것으로 예상된다. 그리고 기존의 MTD 추정법인 SM3, NM방법과 새롭게 제시된 MTD추정법을 모의실험을 통하여 각각 비교하였다.

2. 방법

2.1. SM3 방법

SM3방법 (Storer, 1989; Korn 등, 1994)은 멈춤 규칙에 의한 MTD 추정법으로 피험자들의 독성반응이 멈춤 규칙의 조건에 만족되면 실험을 종료하고 MTD를 추정한다. 이 방법은 미리 정해진 복용량 수준에서 3명의 피험자 중 아무도 독성반응을 보이지 않으면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용량을 적용하고, 두 명 이상 독성반응이 나타나면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량을 MTD로 결정한다. 3명 중 1명의 피험자만 독성반응이 나타나면 추가로 3명을 동일한 복용량에 적용하여 실험한다. 총 6명 중 2명 이상의 피험자에게 독성반응이 나타나면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량을 MTD로 결정하고, 6명 중 1명에게만 독성반응이 나타나면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용량을 적용한다. 단, 첫 용량수준에서 멈춤 규칙이 만족되어 실험이 종료되는 경우와 마지막 용량수준에서 멈춤 규칙이 만족되지 않아 실험이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하다.

2.2. NM 방법

NM방법 (Lee와 Kim, 2012)은 미리 표본수를 미리 정하지 않고 멈춤 규칙을 적용시켜 MTD를 추정한다. 미리 정해진 용량에서 1명의 피험자가 독성반응을 보이지 않으면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용량을 적용하고, 독성반응이 나타나면 추가로 2명을 동일한 복용량에 적용하여 실험한다. 총 3명 중 3명에게 독성반응이 나타날 경우 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량을 MTD로 결정한다. 3명 중 1명의 피험자에게 독성반응이 나타나면 다음 피험자군 3명을 한 단계 높은 복용량을 적용하여 SM3방법으로 실험한다. 그리고 3명 중 2명의 피험자에게 독성반응이 나타나면 추가로 3명을 동일한 복용량에 적용하여 총 6명 중 3명 이상의 피험자에게 독성반응이 나타나면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량을 MTD로 결정하고, 6명 중 2명에게 독성반응이 나타나면 다음 피험자 군 3명에게 한 단계 높은 복용량을 적용하여 SM3방법으로 실험한다.

2.3. 제안된 J3 방법

새로 제시할 J3방법은 표본수를 미리 정하지 않고 멈춤 규칙을 적용시켜 MTD를 추정하는 방법이다. 1명의 피험자에 의존하는 DM방법으로 용량을 증가시키다가 1명의 피험자가 독성반응이 나타나면 추가로 1명을 동일한 복용량에 적용하여 총 2명 중 2명의 피험자에게 독성반응이 나타나면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량을 MTD로 결정하고, 2명 중 1명에게 독성반응이 나타나면 추가로 1명을 동일한 복용량에 적용하여 총 3명 중 2명 이상의 피험자에게 독성반응이 나타나면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 복용량을 MTD로 결정하고 3명 중 1명의 피험자에게만 독성반응이 나타나면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용량을 적용한다. SM3방법과 마찬가지로 첫 용량수준에서 멈춤 규칙이 만족되어 실험이 종료되는 경우와 마지막 용량수준에서 멈춤 규칙이 만족되지 않아 실험이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하다. Figure 2.1은 J3방법의 과정을 도식화하여 나타냈다.

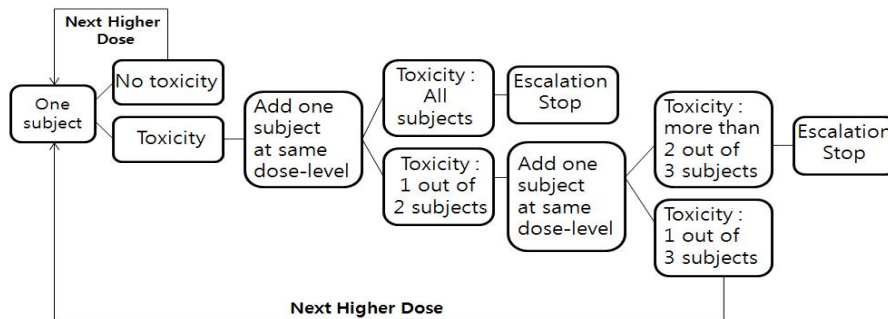


Figure 2.1 Process of J3 method

3. 모의실험

본 논문에서 제시한 J3방법과 Storer (1989)와 Korn 등 (1994)의 SM3와 NM방법을 비교하기 위하여 모의실험을 실시하였다.

일반적으로 제 1상 임상시험에서 22-33%의 독성반응을 보는 MTD를 바람직하다고 보는 기준과 O'Quigley와 Chevret (1991)의 25%에 가까운 MTD가 적절하다고 보는 기준이 있는데 본 논문에서는 33% 독성반응이 나타난 복용량을 MTD로 추정하는 SM3와 NM방법을 동시에 비교하기 위해서 목표 독성확률을 33%로 모의실험을 시행해 각각 비교하였다. 제 1상 임상시험의 모의실험에서는 복용량

수준을 6단계로 많이 사용되지만, 본 논문에서는 Lee와 Kim (2012)의 논문에서 제시된 좀 더 세밀한 8단계로 사용하였다. 모의시험에서 사용한 각 복용량 수준의 독성 반응율은 Table 3.1과 같다. Table 3.1에 제시된 독성 반응율을 보면 곡선 1 (curve 1)은 목표독성확률 33%를 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포되어 있고, 곡선 2 (curve 2), 곡선 3 (curve 3), 곡선 4 (curve 4), 곡선 5 (curve 5), 곡선 6 (curve 6)의 경우에는 낮은 용량수준에서는 독성 반응율이 낮았다가 특정 용량수준에서 급격히 증가하고, 곡선 7 (curve 7)과 곡선 8 (curve 8)은 낮은 용량수준에서부터 이미 높은 독성 반응율을 보인다.

모의실험에서 복용량 수준의 독성 분포는 SAS의 'RANBIN'함수를 사용해서 각 복용량 수준의 이항분포난수를 생성하였다. 각 용량 수준에 3명의 환자가 배정되는 SM3의 경우 $Bin(3, p_{jk})$ 에 따르는 난수를 발생시키고, 각 용량 수준에 1명의 환자가 배정되는 J3방법의 경우 $Bin(1, p_{jk})$ 를 따르는 난수를 발생시킨다. NM방법 역시 이러한 방법으로 난수를 발생시킨다. 여기서 p_{jk} , j ($j=1, 2, \dots, 8$), k ($k=1, 2, \dots, 8$)는 j 번 째 복용량에서 k 번 째 곡선에 해당하는 독성을 값을 의미하며 Table 3.1에 제시하였다. 각 모의실험은 10,000번 반복 시행하였다. 모의시험의 결과를 Table 3.2로 정리하였다. Table 3.2는 각 MTD 추정법 별로 모의실험을 한 결과로 각 방법별 MTD가 선택된 비율과 해당용량에서 피험자가 실험에서 선택된 비율을 나타내고, 독성반응 평균횟수와 평균 피험자수도 나타냈다. 여기서 MTD가 선택된 비율 (%)은 각 용량수준에서 MTD가 선택된 비율 (%), 선택된 피험자 (%)는 각 용량수준에서 할당된 피험자의 비율 (%), 독성반응 평균횟수는 각 곡선에서 10,000번 모의실험을 시행했을 때 MTD가 추정될 때까지의 독성반응횟수의 평균 그리고 평균 피험자수는 각 곡선에서 10,000번 모의실험을 시행했을 때 MTD가 추정될 때까지의 피험자수의 평균을 뜻한다.

Table 3.1 Toxicity probability used in simulation (%)

Dose-level (j)	Curve 1	Curve 2	Curve 3	Curve 4	Curve 5	Curve 6	Curve 7	Curve 8
1	5	2	1	1	1	5	22	15
2	10	4	1	3	2	25	32	25
3	25	33	5	5	3	50	41	35
4	35	67	10	32	4	60	48	45
5	50	80	25	55	15	70	54	55
6	70	85	80	75	25	80	69	65
7	80	90	90	82	50	90	80	75
8	90	93	95	95	65	95	89	85

목표독성확률 33%를 기준에 가장 가까운 독성 반응율을 기준으로 곡선 8개를 Table 3.2를 통해 J3방법과 SM3를 비교해 보면 곡선 1 (curve 1)은 26.12와 18.38, 곡선 2 (curve 2)는 48.41과 40.55, 곡선 3 (curve 3)은 66.27과 52.59, 곡선 4 (curve 4)는 36.29와 38.39, 곡선 5 (curve 5)는 41.54와 39.80, 곡선 6 (curve 6)은 33.42와 48.44, 곡선 7 (curve 7)은 22.22와 32.52 그리고 곡선 8 (curve 8)은 21.63과 17.61로 J3방법은 SM3보다 MTD가 선택된 비율이 대체적으로 높은 것을 알 수 있다.

선택된 피험자 (%)를 보면 목표독성확률 33%보다 높은 용량수준에 적은 피험자가 배정되어야 안전성이 보장된다. SM3같은 경우 목표독성확률보다 높은 용량수준에서는 적은 수의 피험자가 배정되어 있다. 하지만 J3방법과 NM방법의 경우 SM3에 비해 선택된 피험자가 목표독성확률보다 높은 반응율에서 많이 분포되어 있는 것을 알 수 있다. 목표독성확률 33%보다 높은 독성 반응율에서의 전체 선택된 피험자 (%)를 합쳐서 J3방법과 NM방법을 비교해보면 곡선 1 (curve 1)은 32.1과 31.61, 곡선 2 (curve 2)는 39.07과 44.93, 곡선 3 (curve 3)은 24.27과 31.1, 곡선 4 (curve 4)는 36.37과 42.7, 곡선 5 (curve 5)는 26.61과 32.79, 곡선 6 (curve 6)은 56.9와 62.57, 곡선 7 (curve 7)은 55.28와 55.03 그리고 곡선 8 (curve 8)은 40.55와 38.68이다. SM3와 같이 많이 보완하지는 못하지만 J3방법은 NM방법보다는 그 부분이 대체적으로 보완되었다는 것을 알 수 있다.

관측된 독성반응 평균횟수의 범위를 보면 SM3는 (2.60, 2.94), NM방법은 (2.77, 3.58) 그리고 J3 방법은 (1.85, 2.52)로 J3방법이 다른 방법들에 비해 독성반응 평균횟수가 낮다. 목표독성확률 33%에 해당하는 MTD를 추정하기 위한 SM3와 NM방법과 J3방법의 모의실험 결과를 Table 3.2에서 보면, 각 곡선에 따라 표본수가 다르다. 여기서 결측값 (none)이 생기는 이유는 앞에서 말했던 것과 같이 첫 용량수준에서 멈춤 규칙이 만족되어 실험이 종료되는 경우와 마지막 용량수준에서 멈춤 규칙이 만족되지 않아 실험이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하기 때문이다. 특히 SM3에서 낮은 용량수준에서부터 높은 독성 반응율을 보인 곡선7과 곡선8에서 3373과 1880로 높은 결측값이 나타났다. 또 평균피험자수의 범위를 보면 SM3는 (8.88, 22.28), NM방법은 (8.52, 10.43) 그리고 J3 방법은 (5.86, 9.30)으로 SM3이나 NM방법에 비해 J3방법이 적다는 것을 확인 할 수 있는데 표본수의 관점에서 실험의 효율이 높다고 할 수 있다.

Table 3.2 Number of subjects and estimated ratio of MTD

Curve	Dose	Target toxicity probability $\theta = 0.33$									Average number of toxicity	Average subjects
		1	2	3	4	5	6	7	8	90		
J3	%MTD	5	10	25	35	50	70	80	90	none		
	Assigned subjects (%)	1.56	11.11	18.49	26.12	27.25	12.27	3.20	0.00	81	2.49	
SM3	%MTD	14.71	15.78	18.92	18.49	16.05	10.95	4.15	0.95			7.46
	Assigned subjects (%)	9.71	35.98	32.47	18.38	3.30	0.16	0.00	0.00	259	2.80	
NM	%MTD	24.19	25.84	26.53	16.30	6.27	0.83	0.04	0.00			14.06
	Assigned subjects (%)	0.95	11.45	24.30	30.75	24.58	6.62	1.35	0.00	43	3.57	
2	%MTD	10.88	13.55	20.56	23.39	19.19	9.58	2.34	0.50			10.37
	Assigned subjects (%)	2	4	33	67	80	85	90	93			
J3	%MTD	0.34	18.55	48.41	24.94	6.49	1.16	0.10	0.00	13	2.28	
	Assigned subjects (%)	17.36	17.89	25.68	25.48	10.57	2.54	0.44	0.04			6.02
SM3	%MTD	1.86	55.61	40.55	1.98	0.00	0.00	0.00	0.00	54	2.68	
	Assigned subjects (%)	25.80	26.91	34.27	12.51	0.52	0.00	0.00	0.00			12.33
NM	%MTD	0.06	15.91	56.67	22.26	4.38	0.69	0.03	0.00	1	3.55	
	Assigned subjects (%)	13.09	14.18	27.80	32.70	10.11	1.84	0.27	0.01			8.52
3	%MTD	1	1	5	10	25	80	90	95			
	Assigned subjects (%)	0.03	0.58	1.98	10.70	66.27	18.14	2.29	0.00	11	2.31	
SM3	%MTD	12.97	12.98	13.99	14.96	17.83	21.51	2.15	0.61			7.88
	Assigned subjects (%)	0.12	2.44	8.89	35.41	52.59	0.55	0.00	0.00	11	2.94	
NM	%MTD	16.55	16.49	18.15	19.32	20.11	9.30	0.09	0.00			18.72
	Assigned subjects (%)	0.01	0.10	1.03	10.55	72.55	14.57	1.18	0.00	17	3.58	
4	%MTD	10.41	10.63	11.73	14.38	21.74	26.25	4.45	0.40			8.80
	Assigned subjects (%)	1	3	5	32	55	75	82	95			
J3	%MTD	0.14	0.47	17.44	36.29	32.21	10.91	2.54	0.00	16	2.34	
	Assigned subjects (%)	13.82	14.22	14.84	20.75	20.00	12.04	3.61	0.72			7.38
SM3	%MTD	0.98	2.75	52.65	38.39	5.14	0.09	0.00	0.00	12	2.72	
	Assigned subjects (%)	19.55	20.58	21.30	26.40	11.03	1.12	0.02	0.00			15.79
NM	%MTD	0.03	0.18	15.16	44.00	31.56	7.84	1.23	0.00	12	3.57	
	Assigned subjects (%)	10.58	11.24	12.47	23.02	26.97	12.55	2.83	0.35			9.11
5	%MTD	1	2	3	4	15	25	50	65			
	Assigned subjects (%)	0.10	0.16	0.55	5.38	13.49	41.54	38.79	0.00	2320	1.85	
SM3	%MTD	10.99	11.16	11.36	11.60	13.58	14.69	15.95	10.66			9.30
	Assigned subjects (%)	0.38	0.99	1.83	18.75	30.48	39.80	7.76	0.00	43	2.92	
NM	%MTD	13.85	14.30	14.59	14.80	17.36	14.94	8.81	1.36			22.28
	Assigned subjects (%)	0.01	0.05	0.20	3.52	15.34	50.73	30.14	0.00	2309	2.77	
6	%MTD	8.24	8.58	9.10	9.82	13.42	18.05	21.43	11.36			10.30
	Assigned subjects (%)	5	25	50	60	70	80	90	95			
J3	%MTD	10.83	33.42	28.33	17.20	7.88	2.03	0.31	0.00	59	2.37	
	Assigned subjects (%)	18.76	24.34	26.37	17.39	8.84	3.42	0.77	0.11			5.86
SM3	%MTD	40.96	48.44	9.78	0.78	0.03	0.00	0.00	0.00	277	2.65	
	Assigned subjects (%)	32.82	40.22	22.83	3.85	0.26	0.01	0.00	0.00			10.34
NM	%MTD	9.04	41.33	30.21	14.07	4.21	1.04	0.09	0.00	10	3.55	
	Assigned subjects (%)	13.84	23.59	33.58	19.18	7.44	1.90	0.44	0.03			9.11
7	%MTD	22	32	41	48	54	69	80	89			
	Assigned subjects (%)	17.02	22.22	20.94	17.16	14.69	6.66	1.64	0.00	911	2.50	
SM3	%MTD	22.33	22.39	19.98	15.46	10.54	6.30	2.47	0.53			6.24
	Assigned subjects (%)	53.48	32.52	11.30	2.25	0.45	0.00	0.00	0.00	3373	2.60	
NM	%MTD	47.29	32.54	14.87	4.36	0.81	0.13	0.00	0.00			8.88
	Assigned subjects (%)	20.44	29.69	24.61	14.15	8.03	2.57	0.52	0.00	499	3.54	
8	%MTD	18.71	26.24	25.06	16.60	8.52	3.63	1.02	0.20			10.17
	Assigned subjects (%)	15	25	35	45	55	65	75	85			
J3	%MTD	11.40	18.25	21.63	22.08	15.76	8.18	2.70	0.00	493	2.52	
	Assigned subjects (%)	19.05	20.40	19.92	16.83	12.53	7.15	3.13	0.91			6.73
SM3	%MTD	39.31	37.09	17.61	2.18	0.80	0.00	0.00	0.00	1880	2.69	
	Assigned subjects (%)	37.66	32.58	20.12	7.60	1.82	0.23	0.00	0.00			10.62
NM	%MTD	11.45	24.34	28.02	20.65	10.85	3.73	0.95	0.00	240	3.53	
	Assigned subjects (%)	14.99	21.60	24.73	20.03	11.71	5.07	1.49	0.38			10.43

4. 결론 및 고찰

본 연구에서는 많은 피험자들이 낮은 용량에 많이 할당되는 점을 보완하고 기존의 MTD 추정법보다 적은 수의 피험자로 실험하기 위해서 멈춤 규칙을 이용한 MTD 추정법, J3방법을 제시하였다. 제 1상 임상시험에서 많이 사용되고 있는 SM3와 NM방법 그리고 J3방법의 비교를 위해 SAS를 이용하여 8개의 용량수준으로 다양한 독성발생곡선에서 모의실험을 실시하였다.

제 1상 임상시험은 다음 단계에서 사용될 신약 후보 물질의 용량을 결정하며 안전성을 확인하는 일이므로 비교적 소수의 피험자를 통해 정확한 MTD를 추정하는 방법이 가장 적절하다. 본 논문에서 실시한 모의실험 결과 평균 피험자수를 보면 SM3와 NM방법에 비해 J3방법이 적다는 것을 확인할 수 있는데 표본수 측면에서 우수한 방법임을 알 수 있다. J3방법은 낮은 용량에서 1명의 피험자의 반응을 관찰한 후 용량을 증가시키므로 3명의 피험자의 반응을 관찰하는 SM3보다는 실험 시간이 줄어든다는 장점이 있었다. 목표독성확률 33%에 가장 가까운 독성 반응율을 기준으로 J3방법이 대체적으로 SM3보다 MTD가 선택된 비율이 높은 것을 알 수 있었다. SM3같은 경우에는 목표독성을 33% 이상의 반응율에서는 피험자가 거의 할당되지 않아서 안전성의 측면에서 우수한 방법이지만 NM방법의 경우 선택된 피험자 (%)를 살펴보면 목표 독성을 33%보다 높은 반응율에서 많은 피험자가 할당되어서 안전성에 대해 보장받지 못한다고 할 수 있다. J3방법에서는 NM방법과 선택된 피험자부분에 대해 큰 차이는 나타나지 않지만 NM방법에 비해 약간 보완된 부분이 있는 것을 알 수 있다. 하지만 J3방법이 목표독성확률보다 높은 반응율에서는 여전히 많은 피험자가 할당되어서 SM3와 같이 안전성이 보장이 되도록 연구를 보완해야 할 것으로 보인다.

참고문헌

- 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.
- Kang, S. H. (2002). Investigation on the modified continual reassessment method in phase I clinical trial. *Journal of Applied Statistics*, **15**, 323-336.
- 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.
- Lee, N. M. and Kim, D. (2012). Two-stage maximum tolerated dose estimation by stopping rule in phase I clinical trials. *The Korean Communications in Statistics*, **19**, 57-64.
- O'Quigley, J., Pepe, M. and Fisher, M. (1990). Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics*, **46**, 33-48.
- 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.
- O'Quigley, J. and Shen, L. Z. (1996). Continual reassessment method: A likelihood approach. *Biometrics*, **52**, 163-174.
- Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., Arbusk, S. G., Collins, J. and Christian, M. C. (1997). Accelerated titration designs for phase I clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, **89**, 1138-1147.
- Storer, B. E. (1989). Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics*, **45**, 925-937.

Adjusted maximum tolerated dose estimation by stopping rule in phase I clinical trial

Ju Hee Park¹ · Dongjae Kim²

¹²Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea

Received 19 September 2012, revised 15 October 2012, accepted 1 November 2012

Abstract

Phase I clinical trials are designed to identify an appropriate dose; the maximum tolerated dose, which assures safety of a new drug by evaluating the toxicity at each dose-level. The adjusted maximum tolerated dose estimation is presented by stopping rule in phase I clinical trial on this research. The suggested maximum tolerated dose estimation is compared to the standard method³ and NM method using a Monte Carlo simulation study.

Keywords: Maximum safe or tolerated dose, phase I clinical trial, stopping rule.

¹ Graduate student, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea.

² Corresponding author: Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr