

Maximum Tolerated Dose Estimation Applied Biased Coin Design in a Phase I Clinical Trial

Yu Rim Kim^a, Dongjae Kim^{1, a}

^aDepartment of Biostatistics, The Catholic University of Korea

Abstract

Phase I trials determine the maximum tolerated dose(MTD) and the recommended dose(RD) for subsequent Phase II trials. In this paper, a MTD estimation method applied to a biased coin design is proposed for Phase I Clinical Trials. The suggested MTD estimation method is compared to the SM3 method and the NM method (Lee and Kim, 2012) using a Monte Carlo simulation study.

Keywords: Phase I clinical trial, maximum tolerated dose, recommended dose, biased coin design.

1. 서론

제 1상 임상시험은 인간을 대상으로 하는 첫 단계의 실험(FIH or FTH; First In Human Trial)으로 초기 안전성과 내약성 평가를 주목표로 하고 있으며, 안전성을 평가하기 위해서는 올바른 최대허용용량(Maximum Tolerated Dose; MTD)의 추정이 중요하다. 최대허용용량의 추정은 목표로 정한 독성반응을 초과하지 않는 복용량의 추정이며 (Chevret, 1993), 또는 사람에게 허용할 수 있는 독성수준에서 최대 효능을 가진 용량 범위의 추정 (O'Quigley와 Chevret, 1991)이다. 여기서 MTD는 독성이 나타나지 않는 용량 범위 중에서 최대 복용량을 뜻하거나, 또는 독성반응이 나타나는 용량 범위 중에서 최소 복용량을 뜻하고 (Korn 등, 1994; Goodman 등, 1995) 구체적으로는 용량에 따른 독성반응을 표현한 백분위수에서 대략 33분위수를 MTD로 정하고 있다 (Storer, 1989).

MTD 추정으로 제시된 기존 방법에는 Dixon과 Mood (1948)에 의해 제안된 DM방법이 있다. DM방법은 독성반응이 나타나면 용량을 감소시키고 아닌 경우에는 용량을 증가시키는 방법으로 미리 정해진 표본 수에서 실험을 종료하고 마지막 환자의 반응에 따라 증가 또는 감소된 용량수준으로 MTD를 정한다. 이 방법은 피험자 1명의 독성반응에 의해 실험이 진행되므로 계획이 단순하다는 장점이 있지만, 목표독성확률에 해당하는 MTD를 정확하게 제시하지 못하고 일부 피험자는 치료효과가 없는 낮은 용량 수준에 할당된다는 단점을 갖는다.

Storer (1989)와 Korn 등 (1994)은 DM방법을 보완하여 해당 용량수준에서 기본적으로 세 명의 피험자를 배정하여 MTD를 결정하는 표준방법(Standard Method; SM)을 제안하였다. 표준방법에는 SM3와 SM6방법이 있는데, 모두 멈춤 규칙의 조건을 만족하게 되면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 수준으로 MTD를 결정하게 된다. Goodman 등 (1995)은 SM3방법이 미국에서 주로 사용되고 있는 표준방법이라 설명하고 있다. SM방법은 디자인 사용이 용이하고, 점진적으로 용량을 올리기 때문에 MTD를 조심스럽게 찾아 나갈 수 있는 장점이 있지만, 최대허용용량에서의 독성발생확률이 33%에 가까우리라는 막연한 추측과 첫 용량수준에서 멈춤 규칙의 조건이 만족되어 시행이 종료되는 경우와 마

¹ Corresponding author: Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Banpo-Dong, Seocho-Gu, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr

지막 용량수준까지도 멈춤 규칙이 만족되지 않아 시행이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하다는 단점이 있다.

최근 이 SM방법의 단점을 보완하기 위해 O'Quigley 등 (1990)이 제안한 CRM(Continual Reassessment Method)이 많이 사용되고 있다. CRM은 시험 전에 피험자에게서 독성이 발생할 것이라고 생각하는 목표독성확률(target toxicity probability)을 정하고, 이전 피험자에게서 얻어진 독성 결과를 이용하여 가지고 있는 용량독성곡선(dose-toxicity curve)에 대한 정보를 수정하여 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정하는 축차적인 방법이다. CRM방법은 비편향 추정방법(Unbiased estimation method)이기 때문에 비교적 객관성을 가지고 있고 목표 용량(target dose)을 찾는데 효과적인 장점이 있으나, 높은 용량수준에 환자들이 배정될 수 있다는 단점이 있다. 이러한 단점을 보완하기 위해 Kang (2002)은 수정된 CRM(Modified-CRM; MCRM)을 제안하였다. 이 수정된 CRM은 첫 환자 군에 가장 낮은 용량을 배치하며 용량 상승 시 한 단계만 올라가게 하는 보수적인 방법 사용하며, 세 명의 환자를 하나의 군으로 잡아 실험소요기간을 줄이는 장점이 있다. 또한 CRM은 통계학적 모형을 가지고 실험하기 때문에 복잡한 계산을 해야 한다는 문제점을 O'Quigley와 Shen (1996)은 우도함수를 이용한 연속재평가 우도방법(CRM Likelihood approach; CRML)을 제안하였다. CRML은 강한 사전정보를 가지지 않은 일반적인 경우에 유사하며 또한 대표본 성질을 따르고, 대부분의 경우에서 마지막 추천용량에서 CRM과 비슷한 결과를 보인다.

또한 Lee와 Kim (2012)이 제안한 NM(NaMi)방법은 Storer (1989)의 두 단계 Up-and-Down 방법인 BC와 BD계획을 응용해 표본수를 미리 정하지 않고 멈춤규칙을 적용시켜 MTD를 추정하는 방법이다. 여기서 BC와 BD계획은 1명의 피험자의 반응에 따른 DM방법으로 용량을 증가시키다가 독성반응이 나타나면 3명을 배정하는 표준방법을 적용하는 방법으로 미리 정해진 표본수를 가지고 실험을 종료하는 방법이다. 구체적으로 B방법은 DM방법이며, C계획은 DM방법과 비슷하지만 2명의 연속적인 무반응일 경우 용량을 증가시키는 방법이고, D계획은 고정 표본수에 도달할 때까지 용량 증가, 감소 또는 동일 용량을 유지할 규칙을 제시한 방법이다. NM방법은 적은 표본수로 실험할 수 있다는 장점이 있지만 목표 독성을 33%보다 높은 MTD를 추정하는 단점이 있다.

본 논문에서는 1명의 피험자로 시작해 독성반응이 나타나지 않았을 경우에는 다음 피험자에게 용량 증가 또는 동일 용량 적용에 대한 Biased coin 무작위배정을 이용해 MTD를 정하고, 독성반응이 나타났을 경우에는 적절한 멈춤 규칙을 적용하여 MTD를 정하는 방법을 제안하였다. 이 방법은 독성반응이 나타나지 않았을 경우 무조건 다음 용량으로 올리지 않고 낮은 확률이지만 같은 용량으로 다음 피험자에게 한 번 더 적용해 봄으로서 SM3방법과 NM방법 보다 안전성이 뛰어날 것으로 예상된다. 본 논문에서는 기존 방법들 중에서 멈춤 규칙에 의해 MTD가 결정되며 33% 독성반응이 나타난 복용량을 MTD로 추정하는 SM방법과 NM방법을 모의실험을 통해서 각각 비교하였다.

2. MTD 추정법

2.1. SM3방법

SM3방법은 세 명의 피험자를 배정하며 피험자들의 독성반응이 멈춤 규칙 조건을 만족하면 시험을 종료하고 MTD를 제시하는 방법이다. 먼저 피험자 3명씩 시험하여 독성반응이 2명 이상일 경우 시험을 종료하고 한 단계 낮은 용량으로 MTD를 결정하고, 독성반응이 1명일 경우 같은 복용량에 3명을 추가해 총 6명 중 2명 이상 독성반응을 보일 경우 시험을 종료하고 역시 한 단계 낮은 용량으로 MTD를 결정한다. 또한 6명 중 1명만이 독성반응을 나타냈을 경우와 처음 피험자 3명에서 아무도 독성반응이 나타나지 않았을 경우에는 다음 피험자 군에게 한 단계 높은 용량을 적용한다.

2.2. NM방법

NM방법은 DM방법이 계속 1명의 피험자로 실험하여 낮은 용량에 피험자가 배정되는 단점을 줄이기 위해 처음에는 DM방법으로 용량을 증가시키다가 독성 반응이 나타나면 SM3방법으로 가는 즉, DM방법과 SM3방법을 혼합해 놓은 방법이다. 다시 말해서, 1명의 피험자의 결과가 독성반응이 나타났을 때 같은 용량에 2명을 추가로 배정한다. 이 때 3명의 피험자 중 1명의 피험자가 독성반응을 나타내면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용수준으로 SM3방법으로 용량이 증가된다. 그리고 3명의 피험자 중 2명의 피험자가 독성반응을 나타낸 경우에는 동일 복용량으로 3명이 추가되며 이들 총 6명 중 2명이 독성반응을 나타내면 다음 피험자 군으로 한 단계 높은 복용수준을 적용받고 마찬가지로 SM3방법으로 용량이 증가된다. 또한 총 6명 중 3명 이상이 독성반응을 나타내거나 3명의 피험자 중 3명의 피험자가 독성반응을 나타낸 경우에는 시험을 종료하고 한 단계 낮은 수준으로 MTD가 결정된다.

2.3. 제안한 Biased coin design을 적용한 MTD 추정법

무작위 배정하는 방법들 중의 하나로 본 논문에서 사용될 Biased coin 무작위 배정은 두 군간의 대상수의 차가 특정값 이상이면 배정비를 변경하여 균형을 맞추는데 목적을 두고 있으며, Efron's Biased Coin Design에서 Efron은 배정비 p 를 2/3로 제안하였다. 본 논문에서 이 Efron이 제안한 p 를 가지고 0과 1 중에서 2/3의 확률로 1이 나오면 다음 피험자에게 용량 증가, 1/3의 확률로 0이 나오면 동일한 용량을 주는 형태로 적용하였다.

제 1상 임상시험에서 이러한 Biased coin design을 적용해 피험자가 용량을 배정받는 기존방법은 1명의 피험자의 결과가 독성반응이 나타났다면 한 단계 낮은 용량으로 다음 피험자에게 적용하고, 독성반응이 나타나지 않았다면 다음 피험자에게 한 단계 높은 용량을 줄 것인지, 동일한 용량을 줄 것인지를 Biased coin을 통해 결정하는 방법이다.

본 논문에서는 이런 기존 Biased coin design을 약간 변형해 첫 피험자의 결과가 독성반응이 없을 때 다음 피험자에게 용량 증가(Higher dose; H) 또는 동일한 용량(Same dose; S)을 적용할 것에 대한 확률을 정하고, 만약 S가 나왔다면 다음 피험자의 결과가 독성반응이 없을 때에는 같은 용량수준으로 두 명의 피험자가 독성반응이 나타나지 않은 것이므로 무조건 다음 피험자에게 한 단계 높은 용량수준을 적용하고, 독성반응이 있을 때에는 같은 용량수준에 또 한명을 적용하여 결과를 확인한다. 그 결과 독성반응이 없을 때에는 결과적으로 같은 용량수준을 받은 총 3명 중 1명만이 독성반응이 나타난 것이므로 역시 다음 피험자에게 한 단계 높은 용량수준을 적용하고, 독성반응이 있을 때에는 총 3명 중 2명이 독성반응이 나타난 것이므로 시험을 종료하고 한 단계 낮은 용량으로 MTD를 정한다. 한편 첫 피험자에게서 독성반응이 있을 때에는 동일한 용량으로 2명을 추가해서 총 3명 중 2명 이상 독성반응을 보일 경우 시험을 종료하고 한 단계 낮은 용량으로 MTD를 결정하며, 3명 중 1명만이 독성반응을 보였을 경우에는 또다시 동일한 용량에 3명을 추가한다. 여기서 총 6명 중 2명 이상 독성반응이 나타났을 경우에는 역시 한 단계 낮은 용량으로 MTD를 결정하게 되며, 6명 중 1명이 독성반응을 나타냈을 경우에는 한 단계 높은 용량으로 다음 피험자 1명에게 적용한다. Figure 1은 이 방법을 그림으로 도식화하여 나타낸 것이다.

3. 모의실험 계획 및 결과

모의실험은 멈춤규칙에 의해 MTD를 추정하는 Biased coin design을 적용한 MTD 추정법(Rim 방법)과 SM3방법, NM방법을 비교하기위해 모의실험을 실시하였다. 제 1상 임상시험의 모의실험에서 복용량 수준은 6단계가 많이 사용되지만, 본 논문에서는 좀 더 많은 비교를 위해 8단계로 지정하였다. 모의실험에서 사용한 dose toxicity curves는 Park (1999)의 논문과 Ahn (1998)의 논문에서 사용한 곡선

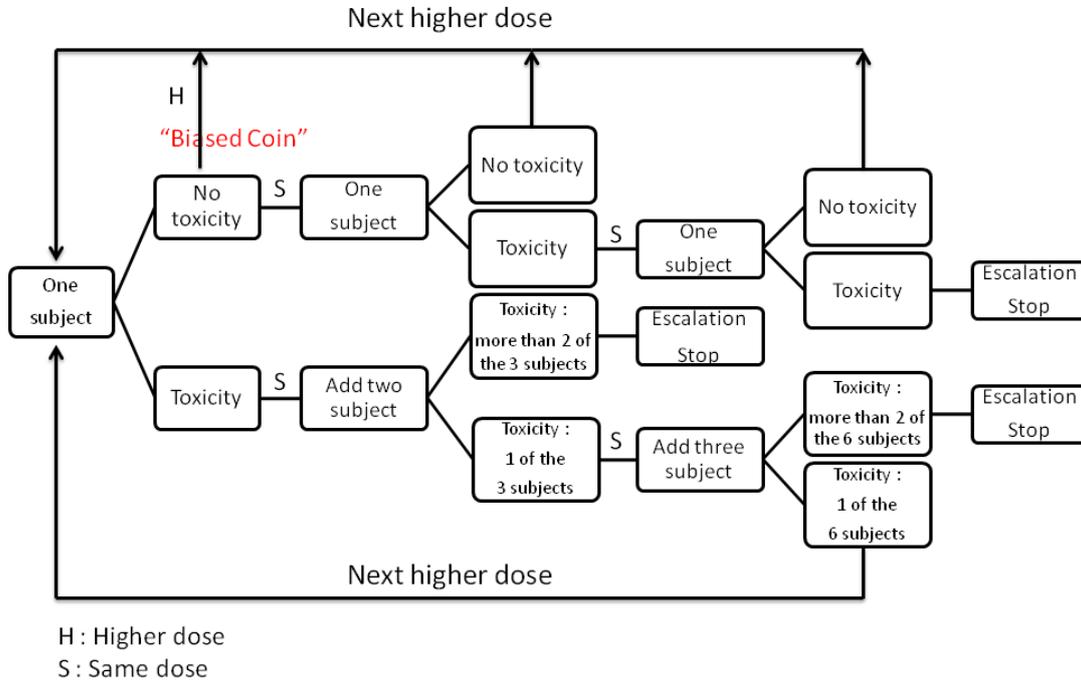


Figure 1: Rim process of how

Table 1: Dose toxicity curves was used in simulation (%)

Dose level(i)	curve1	curve2	curve3	curve4	curve5	curve6	curve7	curve8
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

을 기초로 8단계의 복용량 수준으로 수정하여 사용한 Lee와 Kim (2012)의 논문에서 사용한 곡선을 가지고 각각 비교하였다. 모의실험에서 사용한 각 복용량 수준의 독성 반응율을 Table 1과 Figure 2로 나타내었다.

일반적으로 제 1상 임상시험에서 목표독성확률을 20-33%로 겨냥하는 MTD를 바람직하다고 보는 기준과 O'Quigley와 Chevret (1991)는 25%에 가까운 MTD가 적절하다고 보는 기준이 있는데 본 논문에서는 33% 독성반응이 나타난 복용량을 MTD로 추정하는 SM3방법과 NM방법을 동시에 비교하기 위해서 목표독성확률을 33%로 정하고, 각 모의실험은 10,000번 반복 시행하였다.

Table 1과 Figure 2에서 곡선 1은 목표독성확률 0.33을 중심으로 독성 반응율이 고르게 분포되어 있는 경우이고, 곡선 2, 3, 4, 5, 6은 독성 반응율이 낮았다가 특정 용량수준에서 급격히 증가하는 경우, 곡선 7, 8은 처음부터 독성 반응율이 높은 경우이다.

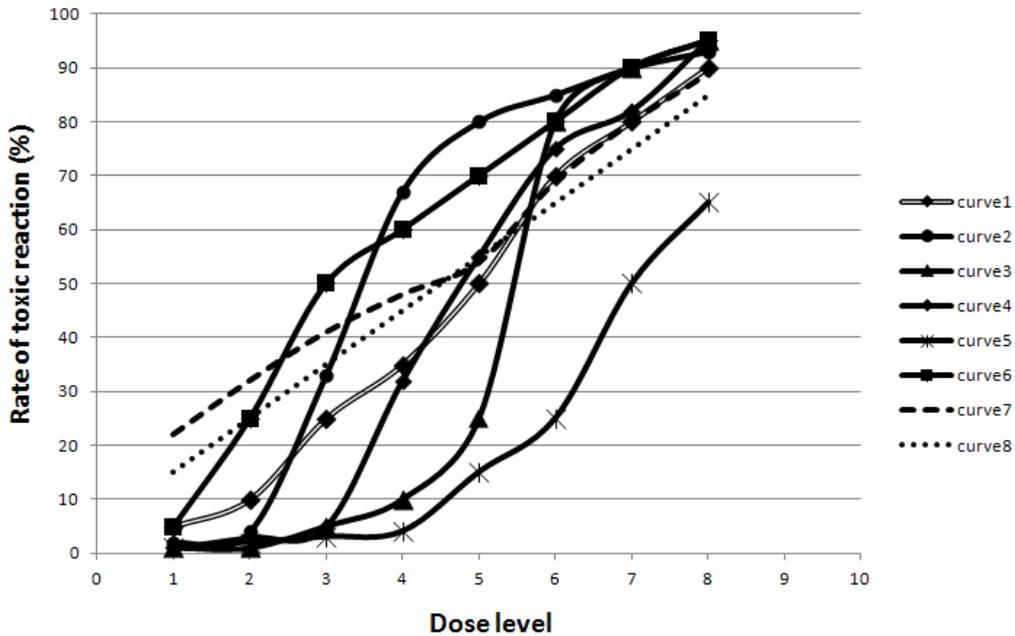


Figure 2: Dose toxicity curves

또한 주어진 독성 모형에서 독성 반응을 이항분포를 이용하여 확률변수를 추출해 Monte Carlo simulation을 실행하였으며, 모의실험에서 복용량 수준의 독성 분포는 SAS의 RANBIN(seed, n, p)함수를 사용하여 각 복용량 수준에 이항분포난수를 생성하였다. 각 복용량 수준에 3명씩 배정되는 SM3방법의 경우 Bin(3, p_{ij})분포를 따르는 난수를 발생하였다. 여기서 p_{ij} , $j = 1, 2, \dots, 8$, $i = 1, 2, \dots, 8$ 는 i 번째 복용량에서 j 번째 곡선에 해당하는 독성을 값을 의미하며 Table 1에 제시하였다. 처음에는 1명씩 배정되는 DM방법으로 가다가 3명씩 배정되는 SM3방법으로 가게되는 NM방법의 경우 Bin(1, p_{ij})와 Bin(3, p_{ij})분포를 따르는 난수를 발생시켰으며, Rim방법의 경우에는 Bin(1, p_{ij}), Bin(2, p_{ij}) 그리고 Bin(3, p_{ij})분포를 따르는 난수를 발생시켰다. 또한 Rim의 방법에서 Biased coin이 적용된 부분은 SAS를 사용해 Antognini와 Giovagnoli (2004)에서 Efron이 제안한 2/3의 확률로 1이 나오면 다음 피험자에게 한 단계 높은 용량을 줄 것을 명령하였으며, 0이 나오면 다음 피험자에게 동일한 용량을 한 번 더 적용하게끔 명령해 두었다.

Table 2와 Table 3은 모의실험의 결과이며, 비교하려고 하는 세 방법 모두 Stopping dose에 의해 표본수가 달라지므로 표본수의 평균값을 제시하였다. 또한 각 dose별 MTD가 선택된 비율과 해당용량에서 선택된 피험자의 비율, 독성반응이 일어나는 평균횟수도 나타냈다.

먼저, 각 곡선들 마다 용량별 MTD가 선택되는 비율(%)을 살펴보면 곡선 3의 경우 Dose가 5일 때 목표독성확률에 근접한 25를 선택해놓고 비교해 보았을 때 MTD로 선택된 비율이 SM3는 52.64%이고, NM방법은 14.66%, Rim방법은 62.31%로 Rim방법이 가장 잘 추정되었음을 확인 할 수 있다. 또한 곡선 5의 경우 Dose 6에서 MTD가 선택된 비율이 SM3는 39.80%, NM방법은 30.13%, Rim방법은 41.28%로 곡선 5에서도 Rim방법이 가장 높은 비율로 목표독성확률에 근접하게 MTD를 추정했음을 알 수 있다. 그 외에 곡선 6, 곡선 7을 제외하고는 SM3방법보다 Rim방법이 MTD를 더 잘 추정함을 알 수가 있고, 곡선 3과 곡선 5에서는 세 방법들 중 Rim방법이 가장 뛰어나 부분적으로 NM방법과도 비교할 수 있었다. 특히 곡선 3과 곡선 5는 반응율이 낮았다가 점차적으로 올라가는 형태로 용량 수준이 비

Table 2: Number of subjects to estimate the ratio of MTD

	Target toxicity probability $\theta = 0.33$										Average number of toxic reactions	Average number of subjects
	Dose	1	2	3	4	5	6	7	8			
Curve1		5	10	25	35	50	70	80	90	none		
SM3	% MTD	9.94	35.74	32.80	17.89	3.42	0.21	0.00	0.00	254	2.79	
	Selected subjects(%)	24.16	25.91	26.44	16.35	6.22	0.87	0.05	0.00			14.08
NM	% MTD	0.97	11.48	24.34	31.10	24.02	6.76	1.32	0.00	43	3.56	
	Selected subjects(%)	10.91	13.51	20.52	23.31	19.29	9.61	2.35	0.51			10.36
Rim	% MTD	4.14	19.95	25.70	26.54	17.77	4.93	0.98	0.00	139	4.91	
	Selected subjects(%)	16.75	18.36	22.51	19.60	13.75	6.92	1.77	0.33			8.35
Curve2		2	4	33	67	80	85	90	93	none		
SM3	% MTD	1.92	55.67	40.44	1.97	0.00	0.00	0.00	0.00	50	2.67	
	Selected subjects(%)	25.67	27.01	34.37	12.44	0.50	0.00	0.00	0.00			12.31
NM	% MTD	0.04	15.84	56.82	21.97	4.61	0.67	0.05	0.00	1	3.55	
	Selected subjects(%)	13.03	14.10	27.63	32.99	10.05	1.92	0.26	0.02			8.49
Rim	% MTD	0.68	31.63	48.33	16.28	2.75	0.31	0.02	0.00	23	4.56	
	Selected subjects(%)	18.18	19.29	30.59	23.71	6.97	1.12	0.13	0.01			6.81
Curve3		1	1	5	10	25	80	90	95	none		
SM3	% MTD	0.10	2.46	8.67	35.56	52.64	0.57	0.00	0.00	9	2.94	
	Selected subjects(%)	16.49	16.48	18.12	19.30	20.19	9.33	0.09	0.00			18.74
NM	% MTD	0.17	1.05	10.68	72.33	14.66	1.11	0.00	0.00	18	3.57	
	Selected subjects(%)	10.43	10.64	11.82	14.30	21.76	26.15	4.51	0.39			8.77
Rim	% MTD	0.04	1.25	4.37	19.27	62.31	11.89	0.86	0.00	10	5.97	
	Selected subjects(%)	13.00	12.87	14.73	16.19	19.75	19.72	3.48	0.25			9.54
Curve4		1	3	5	32	55	75	82	95	none		
SM3	% MTD	1.01	2.62	52.61	38.51	5.15	0.09	0.00	0.00	8	2.72	
	Selected subjects(%)	19.52	20.55	21.31	26.44	11.05	1.12	0.02	0.00			15.80
NM	% MTD	0.03	0.18	15.23	43.94	31.68	7.73	1.20	0.00	16	3.57	
	Selected subjects(%)	10.58	11.23	12.45	23.04	26.97	12.57	2.81	0.36			9.10
Rim	% MTD	0.38	1.28	29.81	40.42	22.20	5.19	0.71	0.00	8	5.28	
	Selected subjects(%)	14.44	15.41	16.32	24.45	19.13	8.22	1.80	0.23			8.51

교적 높은 쪽에 목표독성확률일 있는 경우이다.

두 번째로 MTD가 결정되기까지 든 평균 피험자 수 비교이다. MTD를 결정할 때 적은 피험자로 MTD추정을 잘 한다면 그 실험은 매우 좋은 방법이 될 수 있을 것이다. 곡선 1의 경우 MTD가 선택되기까지 든 평균 피험자수가 SM3방법은 14.08명, NM방법은 10.36명이며 Rim방법은 8.35명으로 세 방법들 중에서 Rim방법이 가장 적은 표본수로 MTD를 추정하였다. 또한 곡선 2에서도 평균 피험자수가 SM3방법은 12.31명, NM방법은 8.49명, Rim방법은 6.81명으로 역시 Rim방법이 가장 적음을 알 수 있을 뿐더러 SM3방법과 비교해 보았을 때 SM3방법이 Rim방법보다 2배가량 피험자수가 더 드는 것을 확인 할 수 있다. 이와 같이 대부분의 곡선에서 Rim방법이 표본수가 가장 적어 적은 피험자수로 MTD를 추정할 수 있다는 큰 장점을 가지고 있다. 한편 NM방법과 SM3방법만을 비교해 보았을 때에는 대부분이 NM방법이 SM3방법보다 평균 피험자수가 적어 SM3방법이 실험하는데 있어서 피험자수가 가장 많이 드는 것을 알 수 있다.

마지막으로 비교해 볼 결측값은 dose1에서 독성반응이 관찰되어 실험을 진행할 수 없는 경우 또는 최고 용량수준인 dose8에 도달하여 더 이상 증가할 수 없는 경우, 즉 경계선 조건(boundary condition)에 해당하는 경우에는 MTD추정이 불가능하기 때문에 생기는 값이다. 곡선 1에서 결측값이

Table 3: Number of subjects to estimate the ratio of MTD

	Dose	Target toxicity probability $\theta = 0.33$									Average number of toxic reactions	Average number of subjects
		1	2	3	4	5	6	7	8	none		
Curve5		1	2	3	4	15	25	50	65	none		
SM3	% MTD	0.39	1.01	1.75	18.76	30.58	39.80	7.72	0.00	51	2.92	
	Selected subjects(%)	13.86	14.27	14.60	14.76	17.37	14.99	8.78	1.36			22.28
NM	% MTD	0.07	0.23	3.53	15.42	50.63	30.13	0.00	0.00	2320	2.77	
	Selected subjects(%)	8.20	8.56	9.11	9.79	13.38	18.11	21.46	11.39			10.28
Rim	% MTD	0.31	0.49	1.14	10.25	21.24	41.28	25.29	0.00	1023	5.82	
	Selected subjects(%)	11.04	11.52	11.81	12.21	15.34	16.10	14.73	7.26			11.45
Curve6		5	25	50	60	70	80	90	95	none		
SM3	% MTD	40.43	49.01	9.71	0.82	0.03	0.00	0.00	0.00	285	2.66	
	Selected subjects(%)	32.92	39.96	22.99	3.84	0.27	0.01	0.00	0.00			10.36
NM	% MTD	8.83	41.62	30.07	13.97	4.47	0.98	0.06	0.00	5	3.54	
	Selected subjects(%)	13.69	23.57	33.76	19.11	7.48	1.96	0.39	0.02			9.10
Rim	% MTD	20.65	41.32	24.22	10.24	3.05	0.50	0.02	0.00	113	4.13	
	Selected subjects(%)	21.33	29.99	28.08	13.85	5.20	1.39	0.21	0.01			6.34
Curve7		22	32	41	48	54	69	80	89	none		
SM3	% MTD	54.31	32.59	10.97	1.99	0.14	0.02	0.00	0.00	3353	2.61	
	Selected subjects(%)	47.60	32.88	14.73	4.11	0.64	0.04	0.00	0.00			8.86
NM	% MTD	19.85	29.45	25.42	13.49	8.61	2.74	0.43	0.00	520	3.54	
	Selected subjects(%)	18.85	26.05	24.80	16.96	8.29	3.84	1.03	0.17			10.15
Rim	% MTD	29.61	28.74	21.59	11.69	6.49	1.54	0.34	0.00	1701	3.88	
	Selected subjects(%)	30.12	27.38	20.06	12.89	6.08	2.76	0.60	0.12			6.40
Curve8		15	25	35	45	55	65	75	85	none		
SM3	% MTD	39.64	36.59	17.83	5.23	0.71	0.00	0.00	0.00	1796	2.68	
	Selected subjects(%)	37.48	32.64	20.17	7.68	1.82	0.20	0.00	0.00			10.66
NM	% MTD	11.77	24.80	26.89	20.83	10.79	3.92	0.99	0.00	215	3.53	
	Selected subjects(%)	14.82	21.96	24.42	19.91	11.74	5.05	1.67	0.43			10.40
Rim	% MTD	20.22	27.03	24.07	16.77	8.17	3.08	0.65	0.00	932	4.23	
	Selected subjects(%)	24.42	24.96	21.73	15.18	8.60	3.65	1.21	0.24			7.13

SM3방법은 254, NM방법은 43, Rim방법은 139로 NM방법이 가장 적음을 알 수 있다. 이 외에도 곡선 3, 4, 5를 제외한 대부분이 NM방법이 세 방법들 중에서는 가장 적게 나왔지만 Rim방법 역시도 SM3방법 보다는 적은 결측값을 갖음을 확인 할 수 있다.

4. 결론 및 고찰

제 1상 임상시험의 주목표 중 하나는 제 2상 임상시험을 진행하기 위한 적절한 MTD 추정과 추천 용량을 결정하는 것이다. 제 1상 임상시험은 사람을 대상으로 하기 때문에 적은 피험자 그리고 높은 안전성으로 올바른 MTD를 추정하는 것이 매우 중요하다. 본 논문에서는 1명의 피험자로 시작해 독성반응이 없을 경우 Biased coin design을 적용해 기존 방법들 보다 안전하고 적은 피험자로 MTD 추정할 수 있는 방법을 제시하였다. 모의실험결과 기존의 멈춤규칙 조건을 만족하는 MTD 추정법인 SM3방법과 NM방법을 비교하였을 때, 목표독성확률에 가깝게 MTD를 추정하는데 있어서는 대부분이 NM방법이 뛰어났지만 SM3방법에 비해서는 Rim의 방법이 더 효율적이었다. 또한 MTD를 결정하기까지 드는 평균 피험자 수는 Rim방법이 가장 적은 수로 MTD를 추정 할 수 있다는 장점을 갖고 있으며, 결측값

도 세 방법들 중에는 비교적 적게 나왔다. 더불어 낮은 용량에 1명으로 시작하므로 3명으로 시작하는 SM3방법보다는 초기에 실험시간이 단축된다는 장점도 있다.

이와는 반대로 처음에 예상했던 Biased coin design을 적용하므로써 안전성이 높을 것이라는 생각과는 달리 선택된 피험자(%) 추세를 보면 MTD가 결정된 이후에 높은 독성율에 많은 환자가 할당된다는 결과가 나왔고, 이 문제에 대해서 앞으로 좀 더 안전성이 높은 연구가 필요하다.

References

- Ahn, C. (1998). An evaluation of phase I cancer clinical trial designs, *Statistics in Medicine*, **17**, 1537–1549.
- Antognini, A. B. and Giovagnoli, A. (2004). A new “biased coin design” for the sequential allocation of two treatments, *Italian Statistical Society*.
- 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 Mood, A. M. (1948). A method for obtaining and analyzing sensitivity data, *Journal of the American Statistical Association*, **43**, 109–126.
- 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.
- 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 a phase I clinical trial, *Communications of the Korean Statistical Society*.
- 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., 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 Shen, L. Z. (1996). Continual reassessment method: A likelihood approach, *Biometrics*, **52**, 163–174.
- Park, I. H. (1999). The estimation of maximal tolerated dose in sequential phase I clinical trials, *Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Biostatistics Master’s Thesis*.
- Storer, B. E. (1989). Design and analysis of phase I clinical trials, *Biometrics*, **45**, 925–937.