

## 제 1상 임상시험에서 Stopping Rule을 이용한 두 단계 MTD 추정법

이나미<sup>a</sup>, 김동재<sup>1,a</sup>

가톨릭대학교 의학통계학과

### 요약

제 1상 임상시험에서 주목표는 부작용이 발생하지 않고 피험자가 견딜 수 있는 한도 내에서 최대 용량인 최대허용용량(Maximum Tolerated Dose; MTD)을 결정하는 것이다. 최대허용용량을 결정하는 방법에는 SM방법, CRM방법 등이 있는데 본 논문에서는 기존의 Stopping rule을 변형한 두 단계 MTD 추정방법을 제안하였다. 기존의 방법들을 본 논문에서 제안한 방법과 모의실험을 통하여 비교하였다.

주요용어: 제 1상 임상시험, 최대허용용량, Stopping rule.

### 1. 서론

제 1상 임상시험은 전임상시험 후 사람을 대상으로 처음 실시하여 독성 및 부작용의 반응을 관찰하는 시험이며, 사람이 연구 대상이므로 안전성이 매우 중요하다. 제 1상 임상시험의 목적은 피험자가 견딜 수 있는 최대의 용량인 최대허용용량(Maximum Tolerated Dose; MTD)을 결정하는 것이며 적은 수의 피험자를 통해 MTD를 정확히 결정해야 한다. 최대허용용량의 결정은 목표로 정한 독성 반응을 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 독성 반응을 표현한 백분위수에서 대략 33분위수를 MTD로 정하고 있다 (Storer, 1989).

MTD 추정을 위해 제시된 기존의 방법은 Dixon과 Mood (1948)에 의해 제안된 DM방법이 있다. 이 방법은 피험자 1명의 독성반응에 의해 실험이 진행되므로 계획이 단순하고 실험 전에 피험자수를 결정하는 것으로 실험 전에 준비가 끝나지만 목표 독성 확률에 해당하는 MTD를 정확하게 제시하지 못하거나 일부 피험자는 치료효과가 없는 낮은 용량 수준에 할당되고 있는 문제점이 있다.

Stopping rule에 의한 MTD 추정법은 Korn 등 (1994)이 제안한 표준방법(Standard Method; SM)이 있다. 표준방법에는 SM3와 SM6 계획이 있는데 이 표준방법들은 33% 독성반응율에 해당하는 MTD를 추정하기 위해 각 용량수준에 기본적으로 3명의 피험자가 배정되는 계획이다. Goodman 등 (1995)은 SM3방법이 미국에서 주로 사용되고 있는 표준방법이라 설명하고 있다. SM방법은 최대 허용용량에서의 독성발생확률이 33%에 가까울 것이라는 막연한 추측과 최종적으로 얻어진 최대허용용량의 독성비율이 실험 전에 잡은 목표독성확률에 가까워짐을 보장 할 수는 없다는 점, 첫 용량수준에서 Stopping rule의 조건이 만족되어 시행이 종료되는 경우와 마지막 용량수준까지도 Stopping rule이 만족되지 않아 시행이 종료되지 않는 경우에는 MTD의 추정이 불가능하고 반응이 나타날 때까지 실험을 해야 되므로 종료기간이 언제가 될지 모르는 단점이 있다.

<sup>1</sup> 교신저자: (137-701) 서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 의학통계학과, 교수. E-mail: [djkim@catholic.ac.kr](mailto:djkim@catholic.ac.kr)

최근 제 1상 임상시험에서는 O'Quigley 등 (1990)이 제안한 CRM(Continual Reassessment Method)이 많이 사용되고 있다. CRM방법은 이전의 피험자에게서 얻어진 독성 결과를 이용하여, 가지고 있는 용량 독성 곡선에 대한 정보를 수정하여, 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정하는 축차적인 방법이다. 이 방법의 장점은 최대허용용량에서의 목표독성확률을 실험 전에 정할 수 있고, 또한 미리 정한 피험자수가 있으므로 실험 기간을 어느 정도 알 수 있다. 그러나 CRM은 피험자 한 명씩 실시하므로 시험 소요기간이 오래 걸리며, 다음 피험자의 용량 선택 시 두 단계 이상 용량수준의 상승이 가능하여 심각한 용량수준에 피험자가 처해질 수 있고, 매번 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정할 때 복잡한 계산을 하여야 한다는 문제점이 있다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 수정된 CRM방법을 강승호 (2002), O'Quigley와 Shen (1996) 등이 제안하였다.

또한 Simon 등 (1997)이 제안한 가속적정계획(Accelerated Titration Design; ATD)은 SM방법의 낮은 용량 수준에 피험자를 많이 할당하게 되는 문제점과 실험기간이 길다는 단점을 개선시킨 방법으로 제시되었다. ATD방법은 낮은 용량에서부터 한 명씩 시험을 하는 초기 가속단계(accelerated stage)와 세 명씩 시험을 실시하는 표준증가(standard cohort escalation) 단계로 구성되며 모든 피험자들에게 3단계의 치료를 받도록 하는 방법이다.

본 논문에서는 기존의 Stopping rule을 통해 이루어지는 MTD 추정에서 처음에는 피험자 한 명씩 DM방법으로 용량을 증가 시키다가 독성반응이 나타나면 두 명으로 피험자 수를 늘리고 두 명 중 1명이 독성반응이 나타나면 세 명으로 피험자 수가 늘어나 MTD를 추정하는 두 단계 MTD 추정법을 제안하였다. 이 방법은 DM방법과 SM3방법을 결합한 방법으로 독성반응이 나타나지 않는 낮은 용량에서 다음 용량으로 올라가는 속도를 SM3방법보다는 빠르게 하고, 독성반응이 나타났을 때 DM방법보다는 엄격한 규칙으로 다음 용량으로 높이는 방법이다. 이 방법은 두 방법들보다 적은 수의 피험자로 실험을 종료하면서도 효능은 유지할 수 있을 것으로 짐작된다. 일반적으로 제 1상 임상시험에서 20-33%를 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 CRM방법을 동시에 비교하기 위해서 목표독성확률을 33%로 정하고 모의실험을 통해서 각각 비교하였다.

## 2. 제안된 MTD 추정법

Storer (1989)가 제시한 두 단계 Up-and-Down 방법인 BC와 BD 계획은 낮은 용량에 많은 피험자가 배정되는 것을 줄이기 위해서 1명의 피험자의 반응에 따른 DM방법으로 용량을 증가시키다가 독성반응이 나타나면 3명을 배정하는 표준방법을 적용하는 방법이다. 여기서 Storer가 말하는 첫 단계에 해당하는 B방법은 DM방법이며, D계획은 미리 정해진 표본수에서 실험을 종료한 후 MTD를 추정하기 때문에 고정 표본수에 도달할 때까지 용량 증가, 감소 또는 동일 용량을 유지할 규칙을 제시하게 된다. 즉, 3명의 피험자 중 아무도 독성반응을 보이지 않는 경우에는 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용수준을 적용받고, 2명 이상이 독성반응을 나타내면 한 단계 낮은 복용 수준을 적용 받는다. 나머지의 경우, 즉 3명 중 1명이 독성반응을 나타낸 경우에는 추가로 3명이 동일 복용량을 받게 되며 이들 총 6명 중 1명이 독성반응을 나타내면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용수준을 적용받고, 총 6명 중 3명이상이 독성반응을 나타내면 다음 피험자군은 한 단계 낮은 복용수준을 적용받고, 총 6명 중 2명이 독성반응을 나타내면 다음 피험자군은 동일 복용량을 적용받는다. C계획은 DM방법과 비슷하지만 2명의 연속적인 무반응을 확인한 후에 용량을 증가시킴이 DM방법과 다른 점이다.

그러나 새로 제시할 두 단계 Stopping rule 방법은 표본수를 미리 정하지 않고 Stopping rule을 적용시켜 MTD를 추정한다. 본 논문에서 새로 제시할 NM방법은 1명 피험자에 의존하는 DM방법으로 용

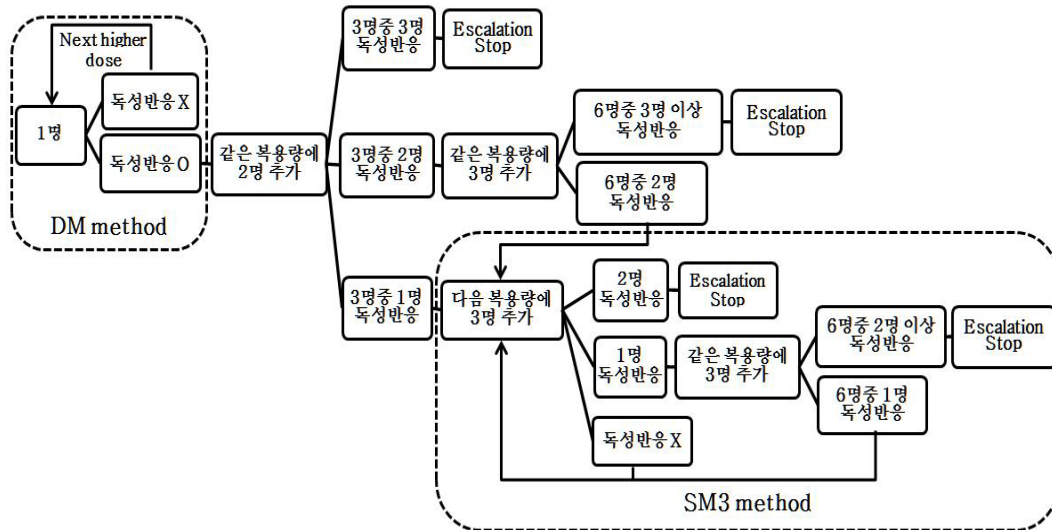


그림 1: NM방법의 과정

량을 증가시키다가 1명 피험자의 결과가 독성반응일 때에 같은 용량에 2명을 추가로 배정한다. 즉 3명의 피험자 중 1명의 피험자가 독성반응을 나타내면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용수준을 적용받고 Storer (1989)와 Korn 등 (1994)이 제안한 SM3방법으로 용량이 증가된다. 여기서 SM3방법은 피험자 3명씩 실시하여 3명의 피험자 중 독성이 모두 없을 경우 다음 피험자군에 한 단계 높은 복용량을 적용하고, 2명 이상이 독성반응을 보일 경우 시험이 종료되고, 3명 중 1명만 독성반응을 보일 경우 다음 피험자군에 동일한 복용량을 적용하여 총 6명 중 독성이 1명일 경우 다음 피험자군에 한 단계 높은 복용량을 적용하고 그 외의 경우에는 시험이 종료되는 방법이다. 그리고 3명의 피험자 중 2명의 피험자가 독성반응을 나타낸 경우에는 추가로 3명이 동일 복용량을 받게 되며 이들 총 6명 중 2명이 독성반응을 나타내면 다음 피험자군은 한 단계 높은 복용수준을 적용받고 마찬가지로 SM3방법으로 용량이 증가된다. 또한 총 6명 중 3명이상이 독성반응을 나타내거나 3명의 피험자 중 3명의 피험자가 독성반응을 나타낸 경우에는 시험이 종료된다. 일반적으로 시험을 종료한 후 결정된 용량수준을 MTD로 일컫고 있지만, Korn 등 (1994)은 MTD를 허용할 수 없는(unacceptable) 독성 용량수준으로 정의하고 있으며, 이러한 정의에 의해 시험을 종료한 후 한 단계 낮은 용량수준을 MTD로 정한다. 그림 1은 이 방법의 과정을 도식화하여 나타냈다.

### 3. 모의시험 계획 및 결과

모의시험은 Standard Method 3방법(SM3방법)과 축차적인 방법인 CRM방법 그리고 본 논문에서 제시한 NM방법을 비교하기 위해서 모의시험을 실시하였다. 제 1상 임상시험의 모의시험에서 복용량 수준은 6단계가 많이 사용되지만, 본 논문에서는 좀 더 세밀한 8단계로 지정하였다. 모의시험에서 사용한 dose toxicity curves는 박인혜 (1999)의 논문과 Ahn (1998)의 논문에서 사용한 곡선을 기초로 8단계의 복용량 수준으로 수정하여 사용하였다. 모의시험에서 사용한 각 복용량 수준의 독성 반응율은 표 1과 같다. 곡선 1은 목표로 하는 독성을 0.33을 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포하는 경우이고, 곡선 2, 3, 4, 5, 6은 독성 반응율이 낮았다가 특정 용량 수준에서 급격히 증가하는 경우, 곡선 7과 8은 처음 용량 수준부터 이미 높은 독성 반응율을 보이는 경우이다.

표 1: 모의 실험에서 사용된 dose toxicity curves

Does level(i)	곡선1	곡선2	곡선3	곡선4	곡선5	곡선6	곡선7	곡선8
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

표 2: MTD의 추정비율과 피험자수

		목표독성확률 $\theta = 0.33$								독성반응 평균횟수	평균 피험자수	
Dose		1	2	3	4	5	6	7	8			
곡선1		5	10	25	35	50	70	80	90	none		
	%MTD	9.71	35.98	32.47	18.38	3.30	0.16	0.00	0.00			
SM3	선택된 피험자(%)	24.19	25.84	26.53	16.30	6.27	0.83	0.04	0.00	259	2.81	14.06
	%MTD	0.70	9.40	31.10	34.10	20.30	4.00	0.40	0.00			
CRM	선택된 피험자(%)	13.22	18.43	25.61	20.36	16.55	4.82	0.86	0.15		3.40	12.00
	%MTD	0.62	7.47	15.94	28.93	34.37	10.57	2.11	0.00			
NM	선택된 피험자(%)	9.45	11.43	16.90	20.56	21.36	15.67	4.14	0.50	25	2.89	11.78
곡선2		2	4	33	67	80	85	90	93	none		
	%MTD	1.86	55.61	40.55	1.98	0.00	0.00	0.00	0.00			
SM3	선택된 피험자(%)	25.80	26.91	34.27	12.51	0.52	0.00	0.00	0.00	54	2.69	12.33
	%MTD	0.10	16.60	62.80	19.60	0.90	0.00	0.00	0.00			
CRM	선택된 피험자(%)	10.09	22.74	43.13	18.33	5.13	0.53	0.05	0.00		3.87	12.00
	%MTD	0.08	14.47	53.37	25.80	5.49	0.68	0.11	0.00			
NM	선택된 피험자(%)	11.94	12.91	25.24	33.98	13.09	2.52	0.29	0.04		3.10	8.80
곡선3		1	1	5	10	25	80	90	95	none		
	%MTD	0.12	2.44	8.89	35.41	52.59	0.55	0.00	0.00			
SM3	선택된 피험자(%)	16.55	16.49	18.15	19.32	20.11	9.30	0.09	0.00	11	2.94	18.72
	%MTD	0.00	0.10	1.40	13.40	67.00	18.00	0.10	0.00			
CRM	선택된 피험자(%)	8.80	9.23	11.23	15.68	38.05	15.65	1.26	0.11		3.01	12.00
	%MTD	0.00	0.12	0.60	7.27	74.49	16.20	1.32	0.00			
NM	선택된 피험자(%)	9.66	9.80	10.86	12.98	19.04	31.66	5.63	0.37	5	3.00	10.60
곡선4		1	3	5	32	55	75	82	95	none		
	%MTD	0.98	2.75	52.65	38.39	5.14	0.09	0.00	0.00			
SM3	선택된 피험자(%)	19.55	20.58	21.30	26.40	11.03	1.12	0.02	0.00	12	2.72	15.79
	%MTD	0.00	0.30	15.20	55.20	25.60	3.60	0.20	0.00			
CRM	선택된 피험자(%)	9.16	9.90	20.84	30.25	23.70	5.27	0.77	0.12		3.50	12.00
	%MTD	0.01	0.08	12.96	39.27	36.11	9.85	1.72	0.00			
NM	선택된 피험자(%)	9.65	10.24	11.24	20.59	27.10	16.68	4.09	0.41	4	3.03	10.60

모의 실험에서 SM3 방법과 NM 방법은 Stopping dose에 따라 표본수가 달라지므로 시행에서 사용된 표본수의 평균값을 제시하였고, CRM 방법은 사전에 미리 표본수를 정하는데 1상 임상 실험에서는 보통 20명 이하의 작은 수의 피험자를 대상으로 실험이 이루어진다. 그래서 본 논문에서는 SM3 방법과 NM 방법에서 나온 표본 수들의 평균값인 12명으로 지정하고 모의 실험을 실시하였다.

모의 실험에서 복용량 수준의 독성 분포는 SAS의 RANBIN 함수를 사용하여 각 복용량 수준에 이

표 3: MTD의 추정비율과 피험자수

	Dose	목표독성확률 $\theta = 0.33$								독성반응 평균횟수	평균 피험자수	
		1	2	3	4	5	6	7	8			
곡선5		1	2	3	4	15	25	50	65	none		
SM3	%MTD	0.41	0.91	1.82	18.81	30.66	39.64	7.74	0.00			
	선택된 피험자(%)	13.90	14.28	14.58	14.79	17.36	14.96	8.77	1.36	50	2.94	22.26
CRM	%MTD	0.00	0.10	0.50	3.30	18.40	42.70	30.40	4.70			
	선택된 피험자(%)	8.96	9.21	9.74	10.89	19.54	23.57	13.52	4.58		2.35	12.00
NM	%MTD	0.00	0.04	0.04	2.05	9.56	44.21	44.11	0.00			
	선택된 피험자(%)	8.14	8.44	8.97	9.61	12.46	16.71	23.30	12.37	2144	2.96	13.12
곡선6		5	25	50	60	70	80	90	95	none		
SM3	%MTD	40.96	48.44	9.78	0.78	0.03	0.00	0.00	0.00			
	선택된 피험자(%)	32.82	40.22	22.83	3.85	0.26	0.01	0.00	0.00	277	2.67	10.34
CRM	%MTD	7.60	48.30	34.80	7.60	1.60	0.20	0.00	0.00			
	선택된 피험자(%)	22.42	36.63	27.10	9.13	3.94	0.69	0.09	0.01		3.91	12.00
NM	%MTD	6.69	34.91	31.50	18.66	6.85	1.23	0.14	0.00			
	선택된 피험자(%)	11.97	19.94	30.85	22.35	11.02	3.35	0.48	0.05	7	3.06	9.32
곡선7		22	32	41	48	54	69	80	89	none		
SM3	%MTD	53.48	32.52	11.30	2.25	0.45	0.00	0.00	0.00			
	선택된 피험자(%)	47.29	32.54	14.87	4.36	0.81	0.13	0.00	0.00	3373	2.81	8.88
CRM	%MTD	30.40	31.10	21.00	10.80	5.20	1.40	0.10	0.00			
	선택된 피험자(%)	40.03	26.15	17.51	8.60	5.82	1.58	0.28	0.04		3.97	12.00
NM	%MTD	12.82	21.92	23.11	19.71	15.77	5.66	1.02	0.00			
	선택된 피험자(%)	15.43	20.05	22.30	18.78	13.30	7.67	2.25	0.24	551	2.87	10.83
곡선8		15	25	35	45	55	65	75	85	none		
SM3	%MTD	39.31	37.09	17.61	5.18	0.80	0.00	0.00	0.00			
	선택된 피험자(%)	37.66	32.58	20.12	7.60	1.82	0.23	0.00	0.00	1880	2.82	10.62
CRM	%MTD	13.30	29.80	30.10	16.60	7.70	2.10	0.40	0.00			
	선택된 피험자(%)	9.16	9.90	20.84	30.25	23.70	5.27	0.77	0.12		3.66	12.00
NM	%MTD	7.51	16.21	24.90	25.12	16.95	7.52	1.80	0.00			
	선택된 피험자(%)	12.38	17.37	20.79	21.01	16.01	8.84	3.14	0.45	198	2.87	11.51

항분포난수를 생성하였다. 각 복용량 수준에 3명의 피험자가 배정되는 SM3방법의 경우  $\text{Bin}(1, p_{ij})$ 로 난수를 발생하였다. 이때의  $p_{ij}$ 는 표 1에서 곡선  $j(j = 1, 2, \dots, 8)$ 의  $i(i = 1, 2, \dots, 8)$ 번째 복용량의 독성율이다. NM방법의 경우  $\text{Bin}(1, p_{ij})$ 와  $\text{Bin}(3, p_{ij})$ 로 난수를 발생하였다. CRM방법은 R-package “dfcrm”을 이용하여 모의시험을 실시하였다. 이때 독성모델은 제 1상 임상시험에서 빈번히 사용되고 있는 logistic 함수를 사용하였고, 목표독성확률은 0.33으로 선택하며 초기에 추측되는 독성률(the prior estimate)은 곡선 1로 사용하고, 각 모의시험은 10,000번 반복 시행하였다. 표 2와 표 3은 각 방법별로 모의실험 한 결과로 각 방법별 MTD가 선택된 비율과 해당용량에서 피험자가 시험에서 선택된 비율을 나타내고, 독성반응의 평균횟수도 나타냈다.

SM3방법에서 Stopping rule의 단점은 실험의 종료 시점에서 무조건 바로 아래 용량을 MTD로 선택 하므로 낮은 용량수준을 추정량으로 제시하는 빈도수가 크다는 점인데 본 논문에서 제시한 방법의 경우에는 표 2와 표 3을 보면 낮은 용량 수준이 MTD로 채택되는 빈도가 SM3방법보다 작은 것을 알 수 있다.

독성반응을 33%에 해당하는 MTD를 추정하기 위한 표준방법(SM3)과 NM방법의 모의실험 결과를 표 2와 표 3에서 살펴보면, 각 독성을 곡선에 따라 표본수가 다른데 대략 20명 이하에서 종결한다. 그리고 이 두 방법에서 결측값이 생기는 이유는  $d_1$ 에서 독성반응이 관찰되어 실험을 진행할 수 없

는 경우 또는 최고용량수준인  $d_8$ 에 도달하여 더 이상 증가할 수 없는 경우, 즉 경계선 조건(boundary condition)에 해당하는 경우에는 MTD추정이 불가능하기 때문이다. 결측값을 비교해 보면 곡선 5일 때를 제외하고 SM3방법에 비해 NM방법이 적게 나타났다. 이는 NM방법이 SM3방법에 비해 실험의 효율이 좋다고 할 수 있다.

또한 관측된 독성반응의 평균 횟수를 보면 CRM방법은 (2.35, 3.97), SM3방법은 (2.67, 2.94), NM방법은 (2.89, 3.10)으로 SM3방법의 독성반응이 다른 방법들에 비해 낮지만, 독성율의 범위(range)는 NM방법이 다른 방법에 비해 중심근처에 모여 있음을 알 수 있다.

그리고 표본수를 보면 초기 독성율이 높은 곡선 7과 곡선 8을 제외하고 SM3방법은 (10.34, 22.26), NM방법은 (8.88, 13.12)로 다른 방법에 비해서 NM방법의 평균 표본수가 적음을 알 수 있고, 곡선 7과 곡선 8에서는 SM3와 NM방법의 표본수 차이가 크지 않음을 알 수 있다. 따라서 고정 표본수 방법보다는 Stopping rule에 의해 실험을 종료하는 경우가 표본수의 관점에서 보았을 때 효율적이라 할 수 있다.

#### 4. 결론 및 고찰

제 1상 임상시험은 제 2상 임상시험에 사용될 신약의 용량을 결정하는 일이므로 적은 기간 동안에 소수의 피험자를 통해 정확한 MTD를 결정하는 방법이 제 1상 임상시험에서 가장 적절한 방법이 된다. 본 논문에서는 제 1상 임상시험에서 사용되고 있는 SM3방법과 DM방법을 결합한 두 단계 Stopping rule 방법(NM방법)을 제시하였다. 그리고 SM3방법과 CRM방법을 다양한 독성발생곡선에서 모의실험을 실시하였다. 그 결과 고정 표본수 방법인 CRM방법보다는 적은 표본수로 MTD를 추정할 수 있음을 알 수 있었고, 특정 복용량에서 독성율이 갑자기 증가하는 경우에는 새로 제시한 NM방법의 표본수가 현저히 낮음을 알 수 있었다. 또한 낮은 용량에서는 1명의 피험자의 반응을 관찰 한 후 용량을 증가시키므로 3명의 피험자의 반응을 관찰하는 SM3방법보다는 초기에 실험 시간이 줄어든다는 장점이 있다. 그리고 CRM방법은 축차적인 방법이므로 앞선 피험자의 반응에게서 얻어진 독성결과를 이용하여 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정해야하므로 시간이 지나치게 많이 소요되고, 매번 복잡한 계산을 해야 한다는 문제점이 있는데, NM방법은 이에 비해 단순하고 편리하다는 장점이 있다. 그러나 NM방법은 목표 독성율 33% 보다 높은 MTD를 추정하는 단점이 있고, 초기에 높은 독성율을 나타내는 경우에는 다른 방법에 비해 참 MTD를 추정하는 비율이 낮고, 높은 독성율에 환자가 할당되는 비율이 다른 방법에 비해 높으므로 보완이 필요하다.

#### 참고 문헌

- 강승호 (2002). 1상 임상시험에서 수정된 CRM에 대한 연구, <응용통계연구>, **15**, 323-336.
- 김동욱, 김순경 (2009). 제 1상 임상시험의 SM, CRM, ATD에서 결정된 MTD의 정확성과 안전성비교, <한국통계학회논문집>, **16**, 51-65.
- 박인혜 (1999). 제 1상 축차 임상시험의 최대 허용용량 추정법, 가톨릭대학교 의학통계학과 의학통계 전공 석사논문.
- Ahn, C. (1998). An evaluation of phase I cancer clinical trial designs, *Statistics in Medicine*, **17**, 1537-1549.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., Arbuck, 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.

2011년 10월 접수; 2011년 11월 수정; 2011년 11월 채택

## Two-Stage Maximum Tolerated Dose Estimation by Stopping Rule in a Phase I Clinical Trial

Nami Lee<sup>a</sup>, Dongjae Kim<sup>1,a</sup>

<sup>a</sup>Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea

---

### Abstract

Phase I clinical trials determine the maximum tolerated dose(MTD) of a new drug. In this paper, we proposed a two-stage MTD estimation method by a Stopping rule in a phase I clinical trial. The suggested MTD estimation method is compared to the standard design(SM3) and the continual reassessment method(CRM) using a Monte Carlo simulation study.

Keywords: Phase I clinical trial, maximum tolerated dose(MTD), Stopping rule.

---

---

<sup>1</sup> Corresponding author: Professor, Department of Biostatistics, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea.  
E-mail: djkim@catholic.ac.kr