

## 1상 임상실험에서 수정된 CRM에 대한 연구

강승호<sup>1)</sup>

### 요약

최근에 1상 임상실험에서 사용되는 continual reassessment method (CRM)에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 본 논문에서는 세 명의 환자를 하나의 환자 군으로 삼아 동일한 용량을 투여하는 수정된 CRM에 대한 연구를 실행하였다. 지금까지 CRM에 대한 연구는 대부분 시뮬레이션에 의존하여 왔지만, 본 논문에서는 모든 가능한 경우를 고려하는 방법(complete enumeration)을 사용하였다. 이 새로운 방법은 시뮬레이션을 대체할 유용한 방법이라 사료된다. 이 새로운 방법을 이용하여, 용량독성곡선이 logistic 함수, hyperbolic tangent 함수, power 함수일 때, 수정된 CRM에서 결정한 최대허용용량에서의 독성 확률이 목표 독성 확률로 잘 수렴함을 보였다. 하지만, 실험 전에 용량들을 적절히 선택하지 못하면, 최대허용용량에서의 독성 확률이 목표 독성 확률과 상당한 차이를 낼 수도 있음을 발견하였다.

주요용어: 정확분포, 신약 개발, 베이저안 통계

### 1. 서론

최근에 임상 실험 및 신약 개발에 사용되는 통계 방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다 (Park and Song 1999, 김병수 et al 1993, 김선우 et al 1999, 박경미 and 이재원 1996, 박미라 et al 1998, 서의훈 et al 1997, 오현숙 et al 1999). 이 중 1상 임상실험은 전임상 실험에서 동물을 대상으로 한 신약의 안전성과 효능에 대한 실험을 마친 후, 최초로 사람을 대상으로 하는 실험이다. 본 논문은 1상 임상실험중 항암제 개발의 1상 임상실험에 대해 다루도록 하겠다. 항암제 개발의 1상 임상실험에서 주목표는 2상 임상실험에 사용될 새 항암제의 용량을 결정하는 일이다. 항암제 개발에서는 용량을 높일수록 더 많은 항암 효과가 있다는 것은 보편적으로 알려진 사실이다. 그러나 용량을 높이면 항암제의 부작용이 발생하므로, 환자가 견딜 수 있는 한, 최대한으로 용량을 높이는 방법으로 1상 임상실험이 행하여진다. 이처럼 환자가 견딜 수 있는 최대의 용량은 최대허용용량(MTD: maximum tolerated dose)이라 불리우며, 1상 임상실험의 주목표는 최대허용용량을 결정하는 일이다. 반면에 수리적

1) (120-750) 서울특별시 서대문구 대현동, 이화여자대학교 통계학과, 조교수  
E-mail:seungho@mm.ewha.ac.kr

으로는 최대허용용량은 미지의 용량독성곡선  $F$ (unknown dose-toxicity curve)의 어떤 목표로 한 백분위수  $\theta$ ( $0 < \theta < 1$ )를 독성확률로 갖는 용량으로 정의된다. 즉,

$$F(d) = \theta$$

를 만족하는 용량  $d$ 를 최대허용용량이라 정의한다. 구체적으로 최대허용용량에서의 목표 독성확률  $\theta$ 는 임상적 판단에 따라 다를 수 있다. 항암제에는 암의 종류(위암, 간암, 유방암 등)에 따라, 암이 진행된 정도에 따라(1기, 2기, 3기 등), 그리고 기존에 사용되고 있는 항암제에 따라, 최대허용용량에서의 목표독성확률을 다르게 잡을 수 있다면, 1상 임상실험을 마친 후 얻어진 최대허용용량은 훨씬 더 유용해질 것이다. 하지만, 지금까지 1상 임상실험에서 가장 많이 사용되고 있는 standard design은, standard design에서 얻은 최대허용용량에서의 독성확률이 33%에 가까우리라는 막연한 추측만 있는 채, 사용되어져 왔다. 반면에 CRM의 장점중의 하나는 최대허용용량에서의 목표독성확률을 실험전에 마음대로 정할 수 있다는 것이다. 예를 들어, Rinaldi et al (1999), Grossman et al (1998), Eckhardt et al (2000)은 30%를, Dongen et al (1998)은 20%를, Gelmon et al (2000)은 50%를 사용하였다. 부연하면, 이렇게 최대허용용량에서의 목표독성확률이 다른 이유는, 암의 종류, 암의 진행 정도, 기존 항암제의 치료율에 따라, 현재 개발 중인 새로운 항암제에게 기대되는 역할이 달라지기 때문이다. 이러한 목표독성확률은 종종 의사와 통계학자간의 논의를 통하여 결정되어지는데, 본 논문의 저자가 아는한 일반적인 가이드라인은 아직 존재하지 않는 것으로 알고 있다.

실제 항암제 개발의 1상 임상실험에서는 Korn et al (1994)에서 기술된 standard design이 가장 많이 사용되고 있고, 다음처럼 시행된다. 먼저 연구약정서(protocol)에 용량을 결정짓는데 사용할 독성을 미리 명확히 정의한다. 사용할 용량을 실험전에 미리 정하고, 가장 낮은 용량은 종종 쥐를 이용한 실험에서 얻은  $LD_{10}$  (10%의 쥐가 치사하는 용량)의 10분의 일로 잡는다. 세 명의 환자가 가장 낮은 용량에 배치된다. 그리고는 다른 세 명의 환자가 다음 높은 용량에 배치된다. 이런 방법으로, 세 명의 환자중 적어도 한 명이 독성을 보일 때까지 용량을 계속 높혀나간다. 만약 세 명중 한 명이 독성을 보이면, 다른 세 명의 환자를 같은 용량에 배치해서, 그 용량에서의 실험의 정확도를 높인다. 합계 여섯 명중 한 명 이하가 독성을 보였다면, 다음 번 다른 세 명의 환자는 현재보다 한 단계 높은 용량에 배치된다. 만약 여섯 명중 적어도 두 명 이상이 독성을 보이거나, 처음 세 명이 배치되었을 때, 이중 적어도 한 명이 독성을 보인다면, 현재 용량은 이미 최대허용용량보다 높다고 판단한다. 그리고, 이 경우 현재 용량보다 한 단계 낮은 용량에 세 명의 환자만 배치되었다면, 다른 세 명을 추가로 배치하여 실험한다. standard design에서는 여섯 명이 배치된 용량 중 한 명 이하가 독성을 보인 용량중 가장 높은 용량을 최대허용용량으로 삼는다.

standard design은 많은 사람들에 의하여 비판되어 왔는데, standard design의 가장 큰 단점은 얻어진 최대허용용량에서의 독성 비율이 실험 전에 잡은 목표 독성 확률에 가까워진다는 성질이 없다는 점이다. 최근까지도 standard design에서 얻은 최대허용용량에서의 독성 확률은 33%에 가까우리라는 막연한 추측만이 존재해왔다. Kang and Ahn (2001)은 standard design에서 각각의 용량이 최대허용용량으로 결정될 확률을 계산해 줄 수 있는 알고리즘을 개발하여, hyperbolic tangent 함수와 logistic 함수를 용량독성곡선으로 가정하여,

최대허용용량에서의 독성 확률은 약 17%에서 20%가 됨을 보였다. 그러므로, 우리가 원하는 독성 비율이 17%와 20% 사이에서 떨어질 때는, standard design에서 얻어진 최대허용용량은 결코 우리가 원하는 결과를 가져다 줄 수 없다.

O'Quigley et al (1990, 1991)은 standard design을 대체할 continual reassessment method(CRM)를 제안하였다. CRM은 이전의 환자에게서 얻어진 독성 결과를 이용하여, 우리가 가지고 있는 용량독성곡선에 대한 정보를 수정하여, 다음 환자에게 투여할 용량을 결정하는 축차적 방법이다. 최초로 제안된 original CRM은 현실적으로 사용되기에는 여러 가지 문제점들이 있었다.

- 첫째는 original CRM에서는 최초의 용량수준을 모수의 사전분포에만 근거하여 결정하였고, 종종 가장 낮은 용량보다 높은 용량에 첫 환자를 배치하게 되었다. 하지만, 환자의 안전에 대한 문제로 이러한 방법은 의사들에게 받아들여지지 않았고, 그래서 수정된 CRM에서는 첫 환자군을 늘 가장 낮은 용량에 배치한다.
- 둘째는 original CRM에서는 용량이 올라갈 때, 아무런 제약조건이 없이 수정된 용량독성곡선과 사후분포를 이용하여 결정되었다. 이 방법은 때로는 한 번에 몇 단계의 용량수준이 올라가는 경우도 생겼는데, 환자들의 안전이 중요한 문제여서, 이 방법 또한 의사들에게 받아들여지지 않았다. 그래서 수정된 CRM에서는 용량수준이 내려가는데는 아무런 제약을 두지 않지만, 올라갈 때는 한 단계만 올라가게 하는 보수적인 방법을 택하고 있다.
- 세번째는 original CRM에서는 한 환자의 반응을 관측해야, 다음 환자의 용량이 결정되므로, 실험을 마치는데 지나치게 긴 시간이 소요되었다. 하지만, 수정된 CRM에서는 세 명의 환자를 묶어 하나의 군으로 잡아 같은 용량에 실험을 하므로, 실험 소요기간이 훨씬 줄어들게 된다.

위에서 지적한 문제점들은 계속적으로 수정되고 개량되었다 (Faries 1994, Goodman et al 1995, Moller 1995, Ahn 1998). 본 논문에서는 Ahn(1998)의 결과에 근거하여 세 명의 환자를 하나의 군으로 취급하여 동일한 용량을 투여하는 CRM을 고려할 것이고, 그러한 CRM을 수정된 CRM이라 부를 것이다. 수정되지 않은 original CRM은 O'Quigley et al (1990,1911)에서 찾아볼 수 있다. 수정된 CRM의 그 외 자세한 내용은 2절에서 자세히 기술할 것이다. 최근에는 수정된 CRM을 사용한 1상 임상실험 결과가 의학 학술지에 나오고 있다 (Dongen et al 1998).

1상 임상실험은 보통 20명 이하의 작은 수의 환자를 대상으로 하는 실험이다. 그러므로 어떠한 통계 방법이든지 소표본 성질이 매우 중요하다. 전통적으로 통계학에서는 대표본 이론에 근거하여 통계 방법의 성질을 연구하지만, 1상 임상실험에서는 작은 환자수로 말미암아 지금까지 대표본 이론에 근거한 연구보다는 시뮬레이션을 이용한 소표본 성질의 연구가 주류를 이루어왔다. 시뮬레이션의 단점은 계산량이 많음으로 인하여, 오직 몇 가지 시나리오에 대해서만 소표본 성질의 연구가 가능하다는 점이다. 본 연구에서는 가능한 모든 경우의 수를 모두 나열하여, 각각의 경우에 필요한 계산을 하는 새로운 연구방법을 제안하였다. 이 새로운 방법은 시뮬레이션과는 달리 오차를 전혀 포함하지 않아, 결과가 매우 정

확하다. 본 논문에서는 이 새로운 연구방법을 이용하여 수정된 CRM에서 결정된 최대허용 용량에서의 독성 확률이 표본 수가 증가함에 따라 목표 독성 확률로 가까워지는지를 조사하였다.

## 2. 수정된 CRM에 대한 검토

본 절에서는 본 논문에서 연구할 수정된 CRM을 자세히 기술하도록 한다.  $x_1, x_2, \dots, x_k$ 를 실험에 사용될 용량이라 하자 ( $x_1 < x_2 < \dots < x_k$ ). 그리고  $\theta$ 는 최대허용용량에서 목표로 하는 독성이 일어날 확률이라 하자. 각 환자 군은 세 명의 환자로 이루어져 있고,  $Y_j = (Y_{j1}, Y_{j2}, Y_{j3})$  ( $j = 1, 2, \dots, m$ )를  $j$ 번째 환자 군에서 관측된 확률 벡터라고 하자. 이산형 확률변수  $Y_{jl}$ ,  $l = 1, 2, 3$ 은 독성 반응일 때는 1, 아닐 때는 0의 값을 취한다. 본 논문에서는  $E(Y_{jl})$  ( $l = 1, 2, 3$ )에 대해 모수가 하나인 용량반응 함수를 고려하며,  $\Psi(x_i, a)$ 로 표시한다.  $x(j)$ 는  $j$ 번째 환자 군에 투여된 용량이라 하자.  $x(j)$ 는  $x_1, x_2, \dots, x_k$ 중 하나의 값을 취한다. 첫 번째 환자 군에게는 가장 낮은 용량을 투여하고, 그 후 용량을 증가시킬 경우는 한 단계만 증가시키고, 용량을 감소시켜야 할 경우는 제한 없이 몇 단계의 용량을 한 번에 감소시키는 보수적인 방법을 사용한다. 수정된 CRM은 다음처럼 수행된다.

1. 모수가 하나인 용량 독성 곡선을 선택한다. 다음의 logistic 함수, hyperbolic tangent 함수 그리고 power함수가 여러 연구에서 많이 사용되어져 왔다.

$$\Psi_1(x_i, a) = \frac{\exp(1.5a + a \times x_i)}{1 + \exp(1.5a + a \times x_i)}$$

$$\Psi_2(x_i, b) = \left( \frac{\tanh(x_i) + 1}{2} \right)^b$$

$$\Psi_3(x_i, c) = x_i^c$$

2. 모수  $a$ (또는  $b, c$ )에 대한 사전 분포를 가정한다. 흔히 지수 사전 분포가 많이 사용되어져 왔다.

$$g(a) = \exp(-a), 0 < a < \infty$$

3. 최대허용용량에서 목표로 하는 독성이 일어날 확률  $\theta$ 를 잡는다. 대부분의 경우 이 결정은 의사와 통계학자간의 논의를 통하여 결정된다.
4. 최초의 환자 군에 가장 낮은 용량을 투여한다.
5.  $Y_j$ 를 관측한 후,  $a$ 에 대한 사후분포를 수정한다. 구체적으로

$$\phi(x(j), y_j, a) = \frac{3!}{y_j!(3 - y_j)!} \Psi(x(j), a)^{y_j} \{1 - \Psi(x(j), a)\}^{3 - y_j} \quad (2.1)$$

여기서  $y_j = \sum_{l=1}^3 y_{jl}$ 이다. 이 때  $(Y_1, \dots, Y_j, X_1, \dots, X_j)$ 의 우도함수는 다음처럼 주어지고

$$\prod_{l=1}^j \phi(x(l), y_l, a),$$

$(Y_1, \dots, Y_j, X_1, \dots, X_j)$ 를 관측한 후의  $a$ 의 수정된 사후분포는

$$f(a, \Omega_{j+1}) = \frac{g(a) \prod_{l=1}^j \phi(x(l), y_l, a)}{\int_0^\infty g(u) \prod_{l=1}^j \phi(x(l), y_l, u) du}$$

여기서  $\Omega_{j+1} = \{y_1, \dots, y_j\}$ 이다.

6. 수정된 사후분포를 이용하여, 사후 분포의 평균을 구한다.

$$\mu(j+1) = \int_0^\infty a f(a, \Omega_{j+1}) da.$$

$a$ 의 추정치를  $\hat{a} = \mu(j+1)$ 로 잡아, 용량 수준  $x^w(j+1)$ 을 찾는다.

$$x^w(j+1) = \min_{1 \leq i \leq k} \{x_i | (x_i - \Psi_{a=\mu(j+1)}^{-1}(\theta))^2\}$$

$x^w(j+1) > x(j)$ 이면,  $x(j)$ 보다 한 단계 바로 위의 용량 수준을  $x(j+1)$ 로 삼고,  $x^w(j+1) \leq x(j)$ 이면,  $x^w(j+1)$ 을  $x(j+1)$ 로 삼는다. 다시 말하면, 용량 수준이 올라갈 때는 한 단계만 올라갈 수 있지만, 내려갈 때는 아무런 제한이 없게 한다. 여기서  $\Psi^{-1}$ 는  $\Psi$ 의 역함수를 나타낸다.

7. 실험 전에 미리 정하여둔 환자 군의 수  $m$ 에 도달할 때까지 단계 5와 6을 반복한다. 최대허용용량은 마지막으로 시행된 6단계에서 결정된 용량으로 잡는다.

### 3. 계산방법

$m$ 을 실험에 이용된 환자 군의 수라고 하자. 각 환자 군이 세 명의 환자로 이루어져 있고,  $n = 3m$ 명의 환자가 실험에 참가하였다면, 관측될 수 있는 모든 가능한 경우의 수는  $4^m$ 이다. 이는 세 명의 환자를 관측했을 때, 2절에 있는 수정된 CRM에 의하면, 총 독성 수(0, 1, 2, 또는 3)만이 의미가 있고, 그들 사이의 순서는 중요하지 않기 때문이다. 우리는 이  $4^m$ 인 모든 경우의 수에 대하여, 최대허용용량을 구함으로써, 최대허용용량의 정확분포를 얻을 수 있다. 총 경우의 수  $4^m$ 은  $m$ 이 증가함에 따라 기하급수적으로 증가한다.  $m = 7$ 이면 총 환자 수가 21명이므로, 보편적인 1상 임상실험의 경우를 충분히 망라하리라 생각되므로, 본문에서는  $m = 7$ 의 경우들만을 고려한다. Goodman et al (1995) and Ahn (1998)은 세 명의 환자를 한 환자 군으로 고려하는 방법을 채택하여, 여섯 명의 환자에게 같은 용량 수준이 투여되었을 때, 그 용량을 최대허용용량으로 정의하였다. 이러한 경우, 그들의 시뮬레이

선 결과에 의하면, 최대허용용량을 결정하는데 필요한 평균적인 환자 군의 수는 7이었다. 그러므로 우리는 본 연구에서 선택한  $m = 7$ 이 합리적인 선택이라 본다.

모든 가능한 경우를 모두 나열하여 고려하는 방법은 개념적으로 그리 복잡하지 않다. 본 논문에서는 4차원 배열  $X(2,100000,7,4)$ 를 프로그램에서 만들었다.  $X$ 의 1차원은 홀수 번째 환자 군과 짝수 번째 환자 군을 나타내기 위해 번갈아 가며 사용되었다. 구체적으로 말하면, 첫 번째 환자 군에서 얻어진 모든 정보는  $X(1,*,*,*)$ 에 저장되었다. 그 후에는 이 저장된 정보들을 이용하여, 두 번째 환자 군에서 발생할 수 있는 모든 경우의 수를 생성하여,  $X(2,*,*,*)$ 에 저장한다. 이렇게  $X(2,*,*,*)$ 에 저장된 정보들은 첫 번째 환자 군에서 얻어진 정보까지 축적된 것이므로,  $X(1,*,*,*)$ 에 저장된 정보는 더 이상 필요없게 되어 버리고,  $X(1,*,*,*)$ 는 세 번째 환자 군에서 얻어진 정보들을 저장하는데 사용된다.

$X$ 의 2차원은 모든 가능한 경우의 수를 나타낸다.  $m$ 번째 환자 군까지 실험에 참가했다면,  $X$ 의 2차원 원소 중  $4^m$ 개의 원소가 사용될 것이다. 100000은 특별한 의미가 있는 것은 아니고,  $4^7$ 경우의 수를 충분히 포함하기 위해 선택된 값이다. 각각의 환자 군에서 모든 가능한 경우의 수에 대하여,  $7 \times 4$  배열을 만든다 ( $X$ 의 3차원과 4차원에 해당됨).  $7 \times 4$  배열의 행은 용량 수준에 해당된다. 1열과 2열은 각각 지금까지 각 용량 수준에 배치된 환자의 총 수와 총 독성 반응의 수를 나타내는데 사용된다. 이 정보들은 수정된 사후 분포를 계산하는데 이용된다. 또한 세 명의 환자들 중, 총 독성 반응의 수가 1또는 2이면, 식 (1)에 있는 이항계수를 고려해 줄 필요가 생기는데,  $7 \times 4$  배열의 3열과 4열은, 세 명의 환자들 중 총 독성 반응의 수가 1또는 2를 나타내는데 사용된다.

본 논문의 모든 계산은 FORTRAN 프로그램에 의하여 이루어졌고, 특히 사후 분포의 평균을 계산하는데는 IMSL이 사용되었다.

#### 4. 결과

본 절에서는 최대허용용량의 정확분포를 이용하여, 세 명의 환자들이 한 환자 군을 이루어 실험에 참가하는 수정된 CRM에서 결정된 최대허용용량에서의 기대 독성 비율(expected toxicity rate)을 계산하였다. 실험 전에 정해지는 최대허용용량에서 목표로 하는 독성이 일어날 확률은 20%, 30%와 40%를 선택했다. 본 연구에서는 환자 군의 수를 7로 제한하였고 용량 독성 곡선으로서 logistic 함수, hyperbolic tangent 함수와 power 함수를 고려하였다.

본 논문에서 고려한 logistic 함수는 다음처럼 주어진다.

$$\Psi_1(x_i, a) = \frac{\exp(1.5a + a \times x_i)}{1 + \exp(1.5a + a \times x_i)}$$

여기서  $a$ 는 미지의 모수이고,  $x_i = -4.0 + 1.0(i - 1)$ ,  $1 \leq i \leq 7$ 이다.  $x_i$ 의 범위를 -4.0에서 2.0으로 잡은 이유는, logistic 함수를 이용하였을 때, 각 용량에서의 독성이 낮은 값에서 높은 값까지 여러 값을 취할 수 있도록 하게 한 것이다. 구체적으로 표1에 각 용량에서의 logistic 함수의 독성비율이 제시되어 있다.  $a=0.8, 1.2, 2.4$  일 때, 함수의 모양은 그림 1에 주어져 있다.  $a=0.8$ 인 경우는 낮은 용량에서도 무시하지 못할 독성 확률이 있고, 용량이 증가

함에 따라, 서서히 독성 확률이 증가하는 형태이다. 이 함수의 경우 가장 낮은 용량에서의 독성 확률은 11.9%나 된다. 반면에  $a=2.4$ 인 경우는 낮은 용량에서는 매우 적은 독성 확률이 있다, 용량이 증가함에 따라 독성 확률이 갑자기 증가하는 경우를 나타낸다. 이 함수의 경우는 가장 낮은 세 용량에서의 독성 확률이 0.2%, 0.8%, 2.7%이다. 세 함수의 각 용량에서의 독성 확률은 표1에 주어져있다. 최대허용용량의 정확분포를 이용하여, 세 명의 환자들이 한 환자 군을 이루어 실험에 참가하는 수정된 CRM에서 결정된 최대허용용량에서의 기대 독성 비율(expected toxicity rate)을,  $a$ 의 값을 0.8에서 2.4까지 0.01씩 증가시키며 계산하였고, 그 결과는 그림2에 주어져있다.  $a$ 의 값을 0.8에서 2.4까지 0.01씩 증가시키며 계산을 했으므로, 이 계산은 logistic 함수 군에 속한 161개의 용량 독성 곡선을 고려한 결과이다. 반면에 CRM의 성질을 연구한 기존의 논문들은 3~6가지의 용량독성곡선만을 고려하였다 (Ahn 1998, Goodman et al 1995, Korn et al 1994, O'Quigley et al 1990). 그러므로 본 논문에서 사용한 방법은 시뮬레이션보다 훨씬 많은 경우를 한꺼번에 고려하게 하여, 수정된 CRM의 성질을 보다 더 자세하게 조사할 수 있게 해준다.

본 논문에서 고려한 hyperbolic tangent 함수는 다음처럼 주어진다.

$$\Psi_2(x_i, b) = \left( \frac{\tanh(x_i) + 1}{2} \right)^b$$

여기서  $b$ 는 미지의 모수이고,  $x_i = -1.4 + 0.5(i - 1)$ ,  $1 \leq i \leq 7$ 이다.  $b=0.5, 1.0, 2.0$  일 때, 함수의 모양은 그림 1에 주어져있다. 세 함수의 모양은 거의 동일하며,  $b$ 의 값이 증가함에 따라 함수가 오른쪽으로 이동한 형태이다.  $b=0.5$  일 때는 낮은 용량 수준에서도 독성이 무시하지 못할 만큼 높거나, 최초의 용량을 너무 높게 잡은 경우를 나타낸다.

본 논문에서 고려한 power 함수는 다음처럼 주어진다.

$$\Psi_3(x_i, c) = x_i^c$$

여기서  $c$ 는 미지의 모수이고,  $x_i = 0.1 \times i$ 이다. 미지 모수  $c$ 의 두 가지 영역이 조사되었다. 첫 번째 영역은  $0.5 \leq c \leq 1.0$  이고, 두 번째 영역은  $1.0 \leq c \leq 2.0$ 이다. 첫 번째 영역은 오목함수, 두 번째 영역은 볼록함수에 해당된다.  $c$ 의 값이 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0일 때의 용량 독성 곡선이 그림 1에 주어져 있다.  $c$ 의 값이 0.5인 경우는 낮은 용량에서도 독성 확률이 급속히 증가하다가 높은 용량에서는 선형으로 증가하는 형태이다.  $c$ 의 값이 1.0에 가까워질 수록 곡선은 원점을 지나는 직선에 가까운 모양이 된다.  $c$ 의 값이 1.0보다 커짐에 따라, 독성 확률은 낮은 용량에서는 낮았다가, 용량이 높아짐에 따라, 갑자기 증가하는 형태를 띈다. 최대허용용량의 정확분포를 이용하여, 세 명의 환자들이 한 환자 군을 이루어 실험에 참가하는 수정된 CRM에서 결정된 최대허용용량에서의 기대 독성 비율(expected toxicity rate)을,  $c$ 의 값을 0.5에서 2.0까지 0.01씩 증가시키며 계산하였고, 그 결과는 그림2에 주어졌다.

그림2에서 끊어진 선(broken line)은 40%의 독성확률을, 점선은 30%의 독성 확률을, 진한 선은 20%의 독성 확률을 목표로 한 경우를 나타낸다. logistic 함수에서 목표 독성 확률이 40%와 30%인 경우를 제외하면, 수정된 CRM에서 결정한 최대허용용량에서의 독성 확률은 목표로 잡은 독성 확률에 잘 근접함을 알 수 있다. 이 결과는 최대허용용량에서의 목

표 독성 확률을 선택할 수 없는 standard design에 비하여, 최대허용용량에서의 목표독성확률을 마음대로 결정할 수 있는 수정된 CRM의 장점을 명확히 보여준다.

logistic 함수에서 목표 독성 확률이 40%와 30%인 경우는,  $a$ 의 값이 0.8에서 2.4로 가까와질수록, 최대허용용량에서의 독성 확률이 40%에서 오히려 멀어지고, 25% 근처로 가까와짐을 알 수 있다. 그 이유는 표1에 주어진 logistic 함수인 경우, 각 용량에서의 독성 확률을 보면 알 수 있다.  $a=0.8$ 일때는,  $x_3$ 에서의 독성 확률이 40.1%이지만,  $a$ 값이 2.4에 가까와질수록 40%의 독성 확률을 갖는 용량은 없으며, 그나마 40%에 가까운 용량이  $x_3$ 이므로, 수정된 CRM은  $x_3$ 를 최대허용용량으로 선택하게 되는 것이다. 그러므로, 이 결과 역시 수정된 CRM이 잘 작동하고 있음을 보여주는 결과이다. 왜냐하면 미지의 용량독성곡선  $F$ 와 주어진 목표독성확률  $0 < \theta < 1$ 이 주어졌을 때, 수정된 CRM의 목표는  $F(d) = \theta$ 를 만족하는 용량  $d$ 를 찾는 일이다. 하지만, 현실적으로는  $k$ 개의 용량  $x_1, x_2, \dots, x_k$ 만이 실험전에 결정되어 이용가능하므로, 수정된 CRM의 현실적인 목표는

$$|F(x_i^*) - \theta| = \min_{1 \leq i \leq k} |F(x_i) - \theta|$$

를 만족하는 용량  $x_i^*$ 를 찾는 일이기 때문이다.

하지만, 실험 전에 선택한 용량 중에, 목표 독성 확률에 근접한 독성 확률을 갖는 용량이 없다면, 최대허용용량에서의 독성 확률은 목표 독성 확률에 크게 벗어날 수도 있음을 이 결과는 보여주고 있다.

## 5. 맺음말

본 논문에서는 세 명의 환자를 하나의 환자군으로 묶는 수정된 CRM에서 표본 크기가 증가함에 따라, 최대허용용량에서의 독성확률이 목표독성확률에 수렴하는 일치성의 소표본 성질을 연구하였다. 여기서 대표본 이론에 사용되는 표본 크기는 총 환자수가 아니라 총 환자군 수이다. 두 명의 환자를 하나의 환자군으로 묶는다면, 총 환자수가 21명일 때, 환자군의 수가 10.5여서, 세 명의 환자를 하나의 환자군으로 묶을 때의 7보다 크다. 그러므로, 두 명의 환자를 하나의 환자군으로 묶는다면, 총 환자수가 21명 근처일 때, 최대허용용량에서의 독성확률이 목표독성확률에 잘 수렴하리라 예상된다. 네 명 이상의 환자를 하나의 환자군으로 묶는 방법은 지금까지 문헌에서 연구되어진 바 없고, 여러 용량을 이용하여 최대허용용량을 결정하는데, 20명 이상의 환자가 필요하므로 현실성이 떨어진다.

1상 임상실험은 보통 20명 내외의 작은 수의 환자를 대상으로 하는 실험이다. 만약 20명보다 많은 수의 환자가 이용가능하다면, 총 환자 수가 증가하였으므로, 최대허용용량에서의 독성확률은 목표독성확률에 잘 수렴하리라 예상되지만, 현실적으로 그렇게 많은 수의 환자를 이용하는 1상 임상실험은 희박하리라 예상된다.

본 논문에서는 세 명의 환자를 한 환자 군으로 잡는 경우에 모든 가능한 경우의 수를 고려하는 방법을 사용하였다. 총 21명의 환자가 있는 경우, 모든 가능한 경우의 수는  $4^7$ 이다. 하지만, 한 환자 군이 단 한 명의 환자로 이루어진 경우에 대한 연구도 활발히 진행되고 있



다. 한 환자 군이 단 한 명으로 이루어져 있으면, 모든 실험을 마치기까지 너무 긴 시간이 걸린다는 단점이 있는 반면, 효과가 거의 없는 낮은 용량에 배치되는 환자 수가 적다는 장점이 있다. 한 환자 군이 단 한 명으로 이루어져 있으면, 총 21명의 환자가 있는 경우, 모든 가능한 경우의 수는  $2^{21}$ 으로써,  $4^7$ 보다 훨씬 크며, 비록 컴퓨터를 이용한다고 하더라도, 모든 경우의 수를 고려하기는 어렵다. 이 경우 계산량을 현격히 줄여주는 알고리즘의 개발이 본 논문의 저자에 의하여 현재 진행 중에 있다.

### 참고문헌

- [1] 김병수, 김주향, 김경미, 최정주 (1993). 여러 약제의 상승효과 검정을 위한 통계적 기법, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 6, 383-392.
- [2] 김선우, 박미라, 이재원 (1999). 층화된 임상시험에서 생존분포의 비교를 위한 표본수의 결정, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 12, 175-190.
- [3] 박경미, 이재원 (1996). 임상시험에서 치료율 비교를 위한 집단축차검정법에 관한 고찰, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 9, 95-108.
- [4] 박미라, 김선우, 이재원 (1998). 생존함수의 비교연구를 위한 표본수의 결정, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 11, 269-286.
- [5] 서의훈, 안성진, 임동훈 (1997). 임상실험에서 그룹축차방법들의 비교. *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 10, 353-366.
- [6] 오현숙, 고승곤, 김정일, 박상규 (1999). 두 개의 제제형식과 기존제제간의 생물학적 동등성 검정, *The Korean Journal of Applied Statistics*, Vol 12, 241-252.
- [7] Ahn, C. An evaluation of phase I cancer clinical trial designs, *Statistics in Medicine*, 17, 1537-1549 (1998).
- [8] Dongen, P. W. J., Verbruggen, M. M., Groot, A. N. J. A., Roosmalen, J., Sporken, J. M. J. and Schulz, M. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 77, 181-187 (1998).
- [9] Eckhardt, G., Baker, S., Britten, C. D., Hidalgo, M., Siu, L., Hammand, L. A., Villalona-Calero, M. A., Feltan, S., Drengler, R., Kuhn, J. G., Clark, G. M., Smith, S. L., MacDonald, J. R., Smith, C., Moczygemba, J., Weitman, S., Van Hoff, D. D. and Rowinsky, E. K. Phase I and pharmacokinetic study of irofulven, a novel mushroom-derived cytotoxin, administered for five consecutive days every four weeks in patients with advanced solid malignancies, *Journal of Clinical Oncology*, 18(24), 4086-4097 (2000).

- [10] Faries, D. Practical modifications of the continual reassessment method for phase I cancer clinical trials, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **4**, 147-164 (1994).
- [11] Gelmon, K. A., Latreille, J., Tolcher, A., Genier, L., Fisher, B., Farand, D., D'Aloisio, S., Vernillet, L., Daigneault, L., Lebecq, A., Besenval, M. and Eisenhauer, E. Phase I dose-finding study of a new taxane, RPR 109881A, administered as a one-hour intravenous infusion days 1 and 8 to patients with advanced solid tumors, *Journal of Clinical Oncology*, **18**(24), 4098-4108 (2000).
- [12] Goodman, S., Zahurak, M. and Piantadosi, S. Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies, *Statistics in Medicine*, **14**, 1149-1161 (1995).
- [13] Grossman, S. A., Hochberg, F., Fisher, J., Chen, T. L., Kim, L., Gregory, R., Grochow, L. B. and Piantadosi, S. Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **42**, 118-126 (1998).
- [14] Kang, S. H. and Ahn, C. W. The expected toxicity rate at the maximum tolerated dose in the standard phase I cancer clinical trial design, *Drug Information Journal*, **35**(4);1189-1200, (2001).
- [15] Moller, S. An extension of the continual reassessment methods using a preliminary up-and-down design in a dose finding study in cancer patients, in order to investigate a greater range of doses, *Statistics in Medicine*, **14**, 911-922 (1995).
- [16] O'Quigley, J. and Chevret, S. Methods for dose finding studies in cancer trials: A review and results of a Monte Carlo study, *Statistics in Medicine*, **10**, 1647-1664 (1991).
- [17] O'Quigley, J., Pepe, M. and Fisher, M. Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer, *Biometrics*, **46**, 33-48 (1990).
- [18] Park, I. and Song H. (1999). Estimation of Maximal Tolerated Dose in Sequential Phase I Clinical Trials, *The Korean Communications in Statistics*, Vol 6, 543-564
- [19] Rinaldi, D. A., Kuhn, J. G., Burris, H. A., Dorr, F. A., Rodriguez, G., Eckhardt, S. G., Jones, S., Woodworth, J. R., Baker, S., Langley, C., Mascorro, D., Abrahams, T. and Von Hoff D. D. A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment for dose escalation, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **44**, 372-380 (1999).

표1. logistic 함수의 독성 비율(%)

$$\psi_1(x_i; a) = \frac{\exp(1.5a + a \times x_i)}{1 + \exp(1.5a + a \times x_i)}$$

dose	$x_i$	a		
		0.8	1.2	2.4
1	-4	11.9	2.9	0.2
2	-3.0	23.1	10.9	2.7
3	-2.0	40.1	33.2	23.1
4	-1.0	59.9	66.8	76.9
5	0.0	76.9	89.1	97.3
6	1.0	88.1	97.1	99.8
7	2.0	94.3	99.3	100.0

표2. hyperbolic tangent 함수의 독성 비율(%)

$$\psi_2(x_i; b) = [(\tanh(x_i) + 1)/2]^b$$

dose	$x_i$	b				
		0.5	0.75	1.0	1.5	2.0
1	-1.40	23.9	11.7	5.7	1.4	0.3
2	-0.90	37.7	23.1	14.2	5.3	2.0
3	-0.40	55.7	41.5	31.0	17.3	9.6
4	0.10	74.2	63.9	55.0	40.8	30.2
5	0.60	87.7	82.1	76.9	67.4	59.1
6	1.10	94.9	92.4	90.0	85.4	81.0
7	1.60	98.0	97.0	96.1	94.2	92.3

표3. power 함수의 독성 비율(%)

$$\psi_3(x_i : c) = x_i^c \quad 1.0 \leq c \leq 2.0$$

dose	$x_i$	$a$		
		1.0	1.5	2.0
1	0.1	10.0	3.2	1.0
2	0.2	20.0	8.9	4.0
3	0.3	30.0	16.4	9.0
4	0.4	40.0	25.3	16.0
5	0.5	50.0	35.4	25.0
6	0.6	60.0	46.5	36.0
7	0.7	70.0	58.6	49.0

표4. inverse power 함수의 독성 비율(%)

$$\psi_3(x_i : c) = x_i^c \quad 0.5 \leq c \leq 1.0$$

dose	$x_i$	$a$		
		0.5	0.75	1.0
1	0.1	31.6	17.8	10.0
2	0.2	44.7	29.9	20.0
3	0.3	54.8	40.5	30.0
4	0.4	63.2	50.3	40.0
5	0.5	70.7	59.5	50.0
6	0.6	77.5	68.2	60.0
7	0.7	83.7	76.5	70.0

그림 5.1: Dose toxicity curves

Figure 1. Dose-toxicity curves

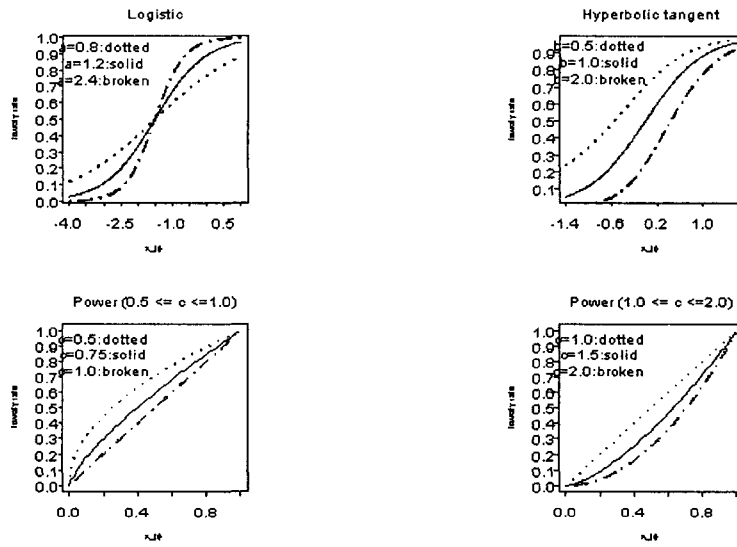
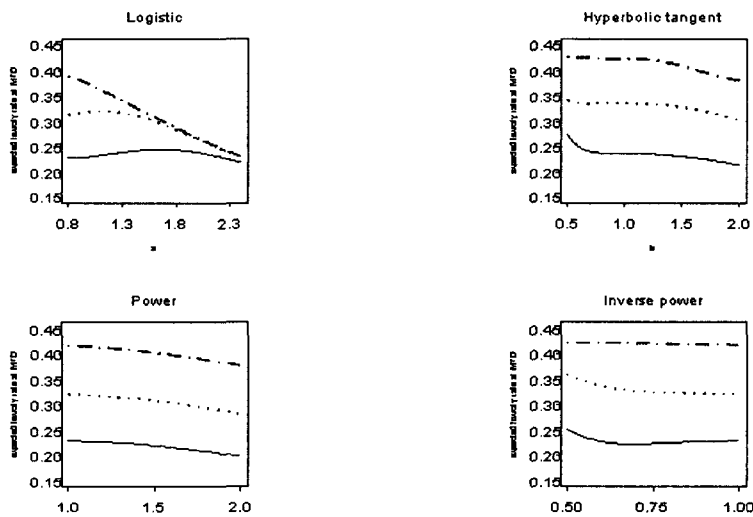


그림 5.2: Expected toxicity rate at MTD

Figure 2. Expected toxicity rate at MTD (solid line=20%, dotted line=30%, broken line=40%)



## Investigation on the modified continual reassessment method in phase I clinical trial

Seung-Ho Kang<sup>1)</sup>

### ABSTRACT

In this paper we consider the modified continual reassessment method in which a cohort consists of three patients. Simulation has been a main research tool in the investigation of CRM. In this paper we propose complete enumeration as an alternative of simulation. Using new method we show that the expected toxicity rate at the MTD converges to the target toxicity rate well as the sample size increases.

*Keywords: exact distribution, new drug development, Bayesian statistics*

---

<sup>1)</sup> Assistant Professor, Department of Statistics, Ewha Womans University  
E-mail:seungho@mm.ewha.ac.kr