

제 1상 임상시험의 SM, CRM, ATD에서 결정된 MTD의 정확성과 안전성 비교

김동욱^{1,a}, 길순경^b

^a성균관대학교 통계학과, ^bLG히다씨(주) 솔루션컨설팅팀

요약

제 1상 임상시험은 사람을 대상으로 처음 실시되므로 약물 투여의 안전성과 정확성이 신중히 고려되어야 한다. 따라서 제 1상 임상시험에서는 적은 수의 피험자를 통해 최대허용용량(maximum tolerated dose)을 정확하게 찾아야 한다. 제 1상 임상시험에서 최대허용용량을 결정하는 방법에는 표준방법(standard method), 연속재평가방법(continual reassessment method) 그리고 가속적정계획(accelerated titration designs) 방법이 있다. 본 연구에서는 동일한 모형에서 세 방법을 동시에 고려하여 최대허용용량의 안전성과 정확성을 살펴보았다. 또한 세 방법에 대해 최대허용용량에서 기대독성확률을 구하여 비교하였다. 그리고 ATD와 CRM의 단점을 보완한 수정된 ATD와 수정된 CRM을 포함하여 여러 방법들을 동일한 모형에서 동시에 그 성능을 비교하였다.

주요용어: 최대허용용량, 기대독성확률, 제 1상 임상시험, 표준방법, 연속재평가방법, 가속적정계획, 안전성, 정확성, 용량-독성 모형.

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.

제 1상 임상시험 방법 중에는 표준방법 (Standard Method: SM), 연속재평가방법 (Continual Reassessment Method: CRM)과 가속적정계획 (Accelerated Titration Designs: ATD) 방법이 있다. 제 1상 임상시험은 약물의 효과보다 약물의 정확성(precision)과 안전성(safety)에 초점을 맞추며 제 2상 임상시험에 사용될 신약의 용량을 결정한다.

본 연구에서는 신약의 제 1상 임상시험을 다루며 용량수준과 독성반응과의 관계에 대해서는 어느 정도 알려져 있는 성질을 사용한다. 제 1상 임상시험에서 앞에서 언급한 세 가지 방법의 성능 비교를 위해 hyperbolic tangent 함수와 power 함수를 사용하여 용량-독성 모형을 정의하여 세 방법에서 MTD의 정확성과 안전성을 비교 연구하였다. 독성발생 모형에 logistic 함수를 사용하면 모수의 변화에 따라 독성등급별 발생확률이 서로 교차된 후 역전되므로 logistic 함수를 제외한 두 모형만 사용하였다.

제 1상 임상시험에서 MTD를 정확하게 결정하는 정확성과 MTD보다 높은 용량을 가능한 한 피험자에게 투여하지 않아야 하는 안전성 두 가지의 관점에서 각 방법을 비교 검토하였다. 또한 SM과 CRM 그리고 ATD 모형에 대해 MTD에서의 기대독성확률(expected toxicity rate)을 구하여 비교하였

¹ 교신저자: (110-745) 서울특별시 종로구 명륜동 3가 53, 성균관대학교 통계학과, 교수. E-mail: dkim@skku.edu

다. SM과 ATD 방법인 경우 목표독성확률이 사전에 시험에서 정해지지 않으므로 기대독성확률은 MTD의 정확성과 안전성 못지않게 각 방법의 성능비교에 좋은 측도가 된다.

Simon 등 (1997)은 ATD 방법을 시험하기 위해 각 임상시험별로 사전에 정해진 임계값을 이용하여 grade 2, 3, 4에 대한 독성등급을 정하였으므로 주어진 임계값 사용은 일반적이지 않다. 본 연구에서는 제 1상 임상시험에서 많이 사용되는 hyperbolic tangent 함수와 power 함수를 사용한 독성발생 모형에 의해 각 피험자의 독성등급을 결정한다. 이 방법은 특정 임상시험에 의존하지 않아 일반적이며 SM과 CRM에도 같이 적용될 수 있으므로 세 방법의 성능 비교를 가능하게 한다.

본 연구의 2절에서는 제 1상 임상시험의 제 방법에 대하여 간단히 설명하고, 3절에서는 SM 2가지 방법, CRM 6가지 방법, ATD 3가지 방법의 총 11가지 방법에 대한 MTD의 정확성과 안전성을 모의실험을 통하여 비교하였다. 그리고 각 방법에 대해 MTD에서의 기대독성확률을 구하였다. 또한 ATD 방법에서 기대독성확률이 목표독성확률인 0.25에 근접하도록 MTD의 수정을 제시하였다. 4절에서 모의실험 결과를 비교 종합하였다.

2. 제 1상 임상시험

2.1. 표준방법

제 1상 임상시험은 해당 용량수준에 한명의 피험자를 배정하는 계획을 사용하였고 그 후 해당 용량수준에 두 명 이상의 피험자를 배정하는 계획이 제시되었다. 이후 Storer (1989)와 Korn 등 (1994)은 기존의 방법을 보완하여 해당 용량수준에서 세 명의 피험자를 배정하며 피험자들의 독성반응이 아래의 조건을 만족하면 시험을 종료하고 MTD를 제시하는 표준방법 (SM)을 제안하였다.

먼저 피험자 3명씩 시험을 하여 독성반응이 모두 없을 경우 다음 피험자 군에 한 단계 높은 용량수준을 적용하고, 두 명 이상이 독성반응을 보일 경우 시험을 종료하고 한 단계 낮은 용량수준을 MTD로 제시한다. 그리고 1명만 독성반응을 보일 경우 다음 피험자 군에 동일한 용량수준을 적용하여 총 6명 중 독성이 1명일 경우 다음 피험자 군에 한 단계 높은 용량수준을 적용하고 그 외의 경우에는 시험을 종료하고 한 단계 낮은 용량수준을 MTD로 결정한다.

표준방법3 (SM3)은 피험자 3명씩 실시하여 독성의 반응에 따라 MTD를 결정하는 방법이나, 표준방법6 (SM6)은 MTD를 결정할 때 해당 용량수준에서 3명의 피험자 자료만 있을 경우 추가로 3명을 동일 용량수준에서 실시하여 독성반응이 6명 중에서 1명 이하이면 MTD로 결정한다. 표준방법은 다른 임상시험 방법들보다 쉽고 간단하게 MTD를 찾을 수 있으므로 널리 사용되고 있다.

2.2. 연속재평가방법

표준방법은 최대허용용량에서의 독성발생확률이 33%에 가까울 것이라고 추측하며 최종으로 얻어진 최대허용용량의 독성비율이 시험 전에 잡은 목표독성확률에 가까워진다는 것을 보장 할 수 없다. 또한 멈춤규칙의 조건이 충족될 때까지 시험해야 하므로 종료기간이 언제가 될지 모른다는 문제점이 있다. 이를 보완하기 위해 O'Quigley 등 (1990)은 연속재평가방법 (CRM)을 제안하였다.

CRM은 미리 고정된 피험자수를 통해 피험자 한 명씩 시험하는 방법으로 시험전에 피험자에게서 독성이 발생할 것이라 생각하는 목표독성확률(target toxicity probability) θ 를 정한다. 이전의 피험자에게서 얻어진 독성 결과를 이용하여 현재의 용량-독성 곡선(dose-toxicity curve)에 대한 정보를 수정하여, 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정하므로 축차적(sequential)으로 MTD를 정하는 방법이다.

CRM을 살펴보면 $x_{(j)}$ 를 j 번째 피험자에 투여된 용량수준(dose level)이라 하고, 용량-독성 모형 $\psi(x_{(j)}, a)$ 을 다음 절의 식 (3.1)과 식 (3.2)의 hyperbolic tangent 함수 또는 power 함수를 사용하여 정

의한다. 함수 $\psi(x_{(j)}, a)$ 의 모수 a 에 대한 사전분포($g(a) = \exp(-a)$, $0 < a < \infty$)를 가정한 후 목표 독성확률 θ 를 정한다. 첫 번째 피험자에게는 독성확률 ($\psi(x_{(j)}, \hat{a})$)이 θ 에 가장 근접하게 하는 용량수준이 부여된다. 이때 \hat{a} 은 사전분포의 평균이다. 그 후 피험자의 반응(y_j)을 통해 사후분포를 추정하게 된다. y_j 는 j 번째 피험자가 독성반응을 보일 때는 1, 아닐 때는 0의 값을 취하며 $\phi(x_{(j)}, y_j, a)$ 를 다음과 같이 정의한다.

$$\phi(x_{(j)}, y_j, a) = \psi(x_{(j)}, a)^{y_j} (1 - \psi(x_{(j)}, a))^{1-y_j}, \quad y_j = 0, 1, \quad j = 1, \dots, k. \quad (2.1)$$

이때, $(x_{(1)}, \dots, x_{(j)}, y_1, \dots, y_j)$ 의 우도함수(likelihood function)는 $\prod_{l=1}^j \phi(x_{(l)}, y_l, a)$ 이며 $(x_{(1)}, \dots, x_{(j)}, y_1, \dots, y_j)$ 를 관측 후 a 의 수정된 사후 분포는 다음과 같다.

$$f(a, \Omega_{j+1}) = \frac{g(a) \prod_{l=1}^j \phi(x_{(l)}, y_l, a)}{\int_0^{\infty} g(u) \prod_{l=1}^j \phi(x_{(l)}, y_l, u) du}, \quad \Omega_{j+1} = (y_1, \dots, y_j). \quad (2.2)$$

다음의 사후분포의 평균을 구한 후

$$\mu(j+1) = \int_0^{\infty} af(a, \Omega_{j+1})da, \quad (2.3)$$

a 의 추정값을 $\hat{a} = \mu(j+1)$ 로 선택하여 다음 조건을 만족하는 용량수준 x_j 를 다음 용량수준 $x_{(j+1)}$ 로 사용한다.

$$x_{(j+1)} = \arg \min_{x_j: 1 \leq j \leq k} (\psi(x_j, \hat{a}) - \theta)^2 \quad (2.4)$$

이와 같이 축차적으로 실시하여 마지막 피험자에 의해 결정된 다음용량이 MTD로 정해진다.

CRM의 장점은 최대허용용량에서의 목표 독성확률을 사전에 정할 수 있고, 또한 피험자 수를 사전에 정하므로 시험소요기간을 예측할 수 있다. 그러나 CRM은 피험자 한 명씩 실시하므로 시험소요기간이 오래 걸리며, 다음 피험자의 용량 선택시 두 단계 이상 용량수준의 상승이 가능하여 심각한 용량수준에 피험자가 처해질 수 있다. 이러한 문제를 보완하기 위해 강승호 (2002)는 수정된 CRM (Modified-CRM: MCRM)을 제안하였다. MCRM은 첫 피험자 군에 가장 낮은 용량을 배치하며 용량 상승시 한 단계만 올라가게 하는 보수적인 방법으로 용량선택시 윤리적인 면을 고려하였으며, 세 명의 피험자를 하나의 군으로 선택하여 시험소요기간을 줄이는 장점도 있다.

CRM을 이용하여 임상시험을 할 경우에는 베이지안 방법을 이용하므로 매번 다음 피험자에게 투여할 용량을 결정할 때 복잡한 계산을 하여야 한다는 문제점이 있다. O'Quigley와 Shen (1996)은 우도함수를 이용한 연속재평가 우도방법 (CRM Likelihood approach: CRML)을 제안하였으며, 강승호 (2002)와 Kang (2003)은 한 피험자군에 세 명씩 배정을 하여 MTD를 선택하는 수정된 CRML (Modified-CRML: MCRML)도 제시하였다.

본 연구에서는 기존의 CRM, MCRM, CRML, MCRML 외에 CRM의 문제점으로 지적된 초기 피험자가 사전분포에 의해 안정적이지 않은 용량수준에 배정될 수 있는 문제점을 해결하기 위해, 처음 선택되는 피험자의 용량을 가장 낮은 용량에서부터 시작하며 용량 상승시에는 한 단계씩 상승하는 보수적인 방법인 수정된 CRM도 같이 비교한다. 또한 CRML 방법에서도 동일한 기준으로 수정하여 수정된 CRML의 성능도 연구한다.

2.3. 가속적정계획

제 1상 임상시험 방법은 임상시험 기간이 오래 걸릴 수 있으며 피험자간의 변이성(variability)이나 누적 독성에 대한 정보가 적다. 적은 수의 피험자를 통해 MTD를 찾기 위해 Simon 등 (1997)은 가속적 정계획 (ATD) 방법을 제안하였다. 그는 국제 암 연구소에서 정한 독성등급을 이용하여 낮은 독성에 대해 등급(grade) 0~2로 나누고 용량제한독성 (Dose Limiting Toxicity: DLT)을 등급 3으로 그리고 그 이상의 독성을 등급 4로 제시하였다. ATD 방법은 낮은 용량에서부터 한 명씩 시험을 하는 초기 가속단계(accelerated stage)와 세명씩 시험을 실시하는 표준증가(standard cohort escalation) 단계로 구성되며 모든 피험자들에게 3 단계의 치료를 받도록 하는 방법이다.

SM과 마찬가지로 ATD 방법 역시 실제 독성발생확률에 대한 정보가 없다. Simon 등 (1997)은 참(true) MTD는 시험에서 계산되어진 용량수준 하에서 grade 3 이상의 독성발생확률이 0.25를 넘지 않는 용량수준 중에서 가장 높은 용량수준이라고 정의하였다. 본 연구에서도 이 정의를 사용하여 참 MTD를 정한다.

SM을 개선시킨 ATD는 낮은 용량 수준에 많은 피험자가 할당되는 문제점을 개선하여 시험소요기간을 줄이는 방법으로 다음의 세 가지 방법으로 나누어진다. ATD1은 기본적으로 한 명의 피험자에게 독성 등급을 관찰하면서 용량을 한 단계씩 증가시키며 세 번의 시험을 한다. 각 피험자의 치료 첫 단계(first course) 독성등급이 grade 2인 독성 반응이 2명 이상이 나타나거나 독성등급이 grade 3(DLT) 이상이 한 명 나타나면 그때부터 표준증가단계로 전환하여 세명의 피험자로 늘려서 시험을 실시한다. 표준증가 단계에서 다음 용량수준이 결정되는 과정은 SM과 동일하다.

MTD 선택기준은 3명의 피험자들의 첫 치료 단계의 독성등급을 기준으로 grade 3 이상이 2명 이상 있을 때 까지 용량을 계속 상승시키며, grade 3이 2명 이상이 나타나면 용량수준을 감소하며 처음으로 grade 3이 1명 이하가 되는 용량수준을 MTD로 정한다.

ATD2는 낮은 용량에 적은 피험자를 배정하기 위해 초기 가속단계에서 두 단계씩 증가하게 된다. ATD3은 ATD2가 초기 가속단계에서 피험자의 치료 첫 단계만을 기준으로 사용하므로 종종 높은 용량 수준에 피험자를 배정하게 되는 경우가 발생하는 문제점을 개선하기 위해 초기 가속단계에서 용량 증가시 다음 피험자에게 두 단계씩 증가되며 피험자의 모든 치료단계에서 독성등급이 grade 2인 독성 반응이 2명 나타나거나 피험자들의 모든 치료 단계에서 독성등급이 grade 3(DLT) 이상이 나타나게 되면 표준증가단계로 전환을 하는 방법이다.

3. 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교

3절에서는 SM, CRM, ATD 방법에 대해 MTD의 정확성과 안전성을 동일한 모형 내에서 동시에 비교한다. 표준방법은 멈춤규칙에 의해 MTD가 결정되며, 연속재평가방법은 사전에 목표독성확률을 정한 후 미리 정해진 피험자 수만큼 시험을 하여 선택되어진 용량을 MTD로 정하게 된다. 그리고 Simon 등 (1997)이 제시한 가속적정계획방법은 피험자의 반응값과 임상시험 별로 사전에 정해진 임계값을 비교하여 독성등급이 정해지고 멈춤규칙이 만족될 때까지 실시하여 MTD가 정해진다.

이와 같이 서로 상이한 임상시험 방법의 성능을 동시에 비교하기 위해서는 하나의 비교기준을 세워야 하며, 세 방법 모두 동일한 용량-독성 모형을 설정해야 한다. 우리는 세 방법 모두 동일한 용량-독성 모형 $\psi(x_{(j)}, a)$ 을 이용하여 피험자의 독성반응 유무에 따른 시험을 통해 MTD를 결정한다. 특히 CRM은 사전에 표본수를 정하지만, ATD는 멈춤규칙에 충족될 때까지 시험을 하므로 표본수가 변한다. 그러므로 ATD 방법으로 선택된 평균 피험자수를 CRM의 피험자로 정한다. 또한 ATD에서 구한 MTD에서의 독성확률을 CRM에서의 목표독성확률로 정하여 CRM에 적용한다. 정확성과 안전성은 다음과 같이 정의한다. 모든 용량에서 피험자가 배정된 비율을 구한 후, 정확성은 피험자가 MTD에 배

표 1: 임계값을 이용한 ATD3 방법과 용량-독성 모형에 의하여 독성발생확률을 이용한 ATD3 방법의 결과 비교

	Simon에 의한 ATD3	독성발생확률을 이용한 ATD3
MTD	17.000	17.000
평균 피험자수	28.556	28.168
평균 그룹수	14.582	14.380
전체 grade 0~1(%)	0.509	0.491
전체 grade 2(%)	0.366	0.374
전체 grade 3(%)	0.099	0.110
전체 grade 4(%)	0.027	0.025
첫 코스 grade 0~1(%)	0.546	0.525
첫 코스 grade 2(%)	0.325	0.345
첫 코스 grade 3(%)	0.099	0.106
첫 코스 grade 4(%)	0.030	0.024

정된 비율이며, 안전성은 피험자가 MTD보다 작거나 같은 용량에 배정된 비율을 의미한다. MTD보다 높은 용량에 피험자가 적게 배정되어야 안전성이 높다.

3.1. 실제 독성발생확률을 이용한 ATD

Simon 등 (1997)은 임상시험 별로 선택된 모형에 따른 임계값을 제시하였으나 본 연구에서는 ATD와 CRM을 동시에 비교하기 위해 동일한 용량-독성 모형에서 실제 독성발생확률을 구하여 독성발생등급을 정한다. 즉, grade 4에서의 실제 독성발생확률로 시험을 실시하여 피험자에게 투여한 용량에서 독성이 발생하면 grade 4로 선택하며, 독성이 발생하지 않으면 다시 grade 3에서의 실제 독성발생확률로 시험한다. 이렇게 순차적으로 시험하여 grade 2까지 시험에서 독성이 발생하지 않으면 grade 0~1로 선택한다.

표 1은 글로코린 설과제(Chloroquinoloxalin sulfonamide)약품과 관련된 임상시험 T 88-127 에서 Simon 등 (1997)이 제시한 임계값을 사용한 시험결과와 이 모형에서 구한 실제 독성발생확률을 이용한 시험결과를 비교한다. 임계값을 이용한 ATD 방법 (Simon 등, 1997)과 실제 독성발생확률을 이용한 ATD3 방법은 거의 동일한 결과가 나타나는 것을 알 수 있다. 우리는 세 방법 모두 동일한 용량-독성 모형에 의해 실제 독성발생확률을 이용하여 독성등급을 정하여 시험하며, 세 가지 방법의 성능을 동시에 비교하겠다.

3.2. 모의실험 모형 설정

본 절에서는 제 1상 임상시험에서 용량-독성 모형에 자주 사용되는 hyperbolic tangent 함수와 power 함수를 사용하여 표준방법, 연속재평가방법과 가속적정계획방법을 서로 비교한다. 먼저 hyperbolic tangent 함수와 power 함수는 식 (3.1), 식 (3.2)와 같이 정의된다.

$$\psi(x_{(i)}, a) = \left(\frac{\tanh(x_{(i)}) + 1}{2} \right)^a, \quad 0.5 \leq a \leq 2.0 \quad (3.1)$$

$$\psi(x_{(i)}, a) = (x_{(i)})^a, \quad 0.5 \leq a \leq 4.0. \quad (3.2)$$

a 의 사전분포 $g(a)$ 는 다음과 같이 정의한다.

$$g(a) = \exp(-a), \quad 0 < a < \infty. \quad (3.3)$$

표 2: hyperbolic tangent 함수에 사용된 모수 및 용량수준

모형	Type	시험			target dose probability(θ)	ATD1, 2, 3의 평균피험자수(집단)
		a	$x_{(i)}$	level		
1	I	$a = 0.5, 0.75, 1.0$	$x_{(i)} = -6 + (i - 1), \quad i = 1, \dots, 9$	9	0.2029	27(9)
2			$x_{(i)} = -1.4 + 0.375(i - 1), \quad i = 1, \dots, 9$	9	0.1963	18(6)
3			$x_{(i)} = -6 + 8/9(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.0939	30(10)
4			$x_{(i)} = -1.4 + 0.333(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.1856	18(6)
5			$x_{(i)} = -1.4 + 0.25(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	13	0.2311	18(6)
6	II	$a = 0.75, 1.0, 1.5$	$x_{(i)} = -6 + (i - 1), \quad i = 1, \dots, 9$	9	0.1192	30(10)
7			$x_{(i)} = -1.4 + 0.375(i - 1), \quad i = 1, \dots, 9$	9	0.2142	21(7)
8			$x_{(i)} = -6 + 8/9(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.2086	30(10)
9			$x_{(i)} = -1.4 + 0.333(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.1872	21(7)
10			$x_{(i)} = -1.4 + 0.25(i - 1), \quad i = 1, \dots, 13$	13	0.2142	21(7)
11	III	$a = 1.0, 1.5, 2.0$	$x_{(i)} = -6 + (i - 1), \quad i = 1, \dots, 9$	9	0.0412	30(10)
12			$x_{(i)} = -1.4 + 0.375(i - 1), \quad i = 1, \dots, 9$	9	0.2213	21(7)
13			$x_{(i)} = -6 + 8/9(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.0953	33(11)
14			$x_{(i)} = -1.4 + 0.333(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.1723	24(8)
15			$x_{(i)} = -1.4 + 0.25(i - 1), \quad i = 1, \dots, 13$	13	0.1726	27(9)

표 3: power 함수에 사용된 모수 및 용량수준

모형	Type	시험			target dose probability(θ)	ATD1, 2, 3의 평균피험자수(집단)
		a	$x_{(i)}$	level		
16	IV(1) (power)	$a = 1.0, 1.5, 2.0$	$x_{(i)} = i/10, \quad i = 1, \dots, 10,$	10	0.1643	21(7)
17			$x_{(i)} = 0.1 + 0.075(i - 1), \quad i = 1, \dots, 13$	13	0.1853	24(8)
18	IV(2) (power)	$a = 1.0, 2.5, 4.0$	$x_{(i)} = 0.1 + 0.1(i - 1), \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.1768	27(9)
19			$x_{(i)} = 0.1 + 0.075(i - 1), \quad i = 1, \dots, 13$	13	0.2243	30(10)
20	V (inverse power)	$a = 0.5, 0.75, 1.0$	$x_{(i)} = i/10, \quad i = 1, \dots, 10$	10	0.1778	15(5)
21			$x_{(i)} = 0.1 + 0.075(i - 1), \quad i = 1, \dots, 13$	13	0.1778	15(5)

표 2와 표 3은 모의실험에서 사용될 hyperbolic tangent 함수와 power 함수에 대해 모의실험에 필요한 모수 a 와 용량수준(dose level) x_i 를 나타낸다. 우리는 다양한 형태의 용량-독성 모형을 만들기 위해 모수 a 와 용량수준 x_i 를 설정하였다.

표 2는 hyperbolic tangent 함수를 사용한 여러 가지 모형을 나타낸다. Type I의 경우 $a = 0.5, 0.75, 1.0$, Type II의 경우 $a = 0.75, 1.0, 1.5$, Type III의 경우 $a = 1.0, 1.5, 2.0$ 로 정의하였다. Type I의 경우를 예로 들면 ATD인 경우 모수 $a = 0.5$ 는 grade 2인 독성등급을 나타내는 모수이며, $a = 0.75$ 와 1.0 은 각각 grade 3과 4인 독성등급을 나타내는 모수이다. 그리고 CRM과 SM인 경우는 $\psi(x_{(i)}, a)$ 의 a 값은 grade 3인 독성등급을 나타내는 a 값이다. 독성 반응에 대한 반응값은 용량수준 $x_{(i)}$ 에서 $\psi(x_{(i)}, a)$ 의 확률로 y_i 는 1 또는 0을 발생시킨다.

표 3은 power 함수에 대한 모형설정을 나타낸다. power 함수의 경우도 마찬가지로 모수가 가질 수 있는 범위를 고려하여 용량수준의 개수는 10 또는 13개로 정하였다. 표 2와 표 3에서 목표독성확률과 집단수를 구한 방법은 용량-독성 모형에 의해 실제 독성발생확률을 이용한 ATD 방법을 각 방법별로 2000번 시행하여 선택된 평균 피험자수를 연속재평가방법의 피험자수로 정하였다.

그림 1은 표 2와 표 3에서 사용된 각 유형별 실제 용량-독성 곡선(dose-toxicity curve)을 나타낸다. 용량-독성 모형에서 독성확률이 0.25보다 낮은 용량수준에서 가장 높은 용량수준이 참 MTD이며, 참 MTD에서의 독성확률을 CRM에서의 목표독성확률로 정해 두 방법의 결과 비교가 가능하도록 하였다.

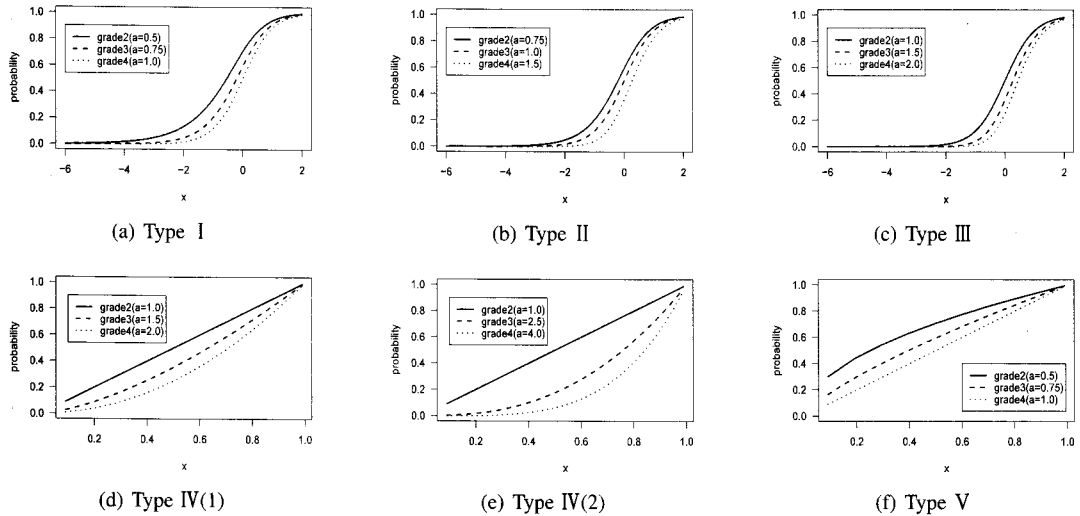


그림 1: 각 유형별 실제 용량-독성 그래프

그림 2는 각 방법에 대한 특징을 비교하기 위해 동일한 초기 난수를 사용하여 Type I의 모형 1을 사용하여 1회 실행한 결과로서 각 피험자의 첫 단계에 부여된 용량수준 및 MTD 결정과정을 나타낸다. 피험자의 첫 번째 단계에서 나타난 독성등급을 grade 2는 2, grade 3은 3, grade 4는 4로 각각 나타내었다. SM과 CRM의 경우 독성이 발생한 경우는 grade 3으로 나타내었다.

SM3의 경우를 살펴보면 낮은 용량에서부터 한 단계씩 용량이 상승되었으며 16~18번째 피험자에게서 독성반응이 1명 나타났으므로 동일용량 수준에 세명을 추가로 시험한다. 19~21번째 피험자에게서 grade 3이 2명 나타났으므로 한 단계 낮추어 MTD가 결정되었다. SM6도 21번째 피험자까지 동일한 결과가 나타나 용량수준을 한단계 낮추며, 이전 해당 용량에 3명의 피험자 자료만 있어 추가로 3명의 피험자를 동일용량에 시험한 결과 전체 6명 중 grade 3이 없으므로 해당 용량수준이 MTD가 되었다. 다음으로 CRM, CRML, MCRM, MCRML, 수정된 CRM, 수정된 CRML의 경우 2.2절에 소개된 방법에 의해 다음용량이 선택된다.

ATD의 경우 첫 피험자에게 가장 낮은 용량을 투여하여 초기가속단계에서 ATD1은 한 단계씩 증가하며 ATD2와 ATD3은 두 단계씩 증가하게 된다. 표준증가단계에서는 세 명씩 시험하여 한 단계씩 증가 또는 감소하며 각 멈춤규칙에 의해 MTD가 선택되어 진다. 마지막 3명의 피험자에서 grade 3 이상이 1명이므로 해당용량이 MTD로 선택됨을 알 수 있다.

3.3. 모의실험 결과

표준방법, 연속재평가방법 그리고 가속적정계획방법의 종합적인 성능비교를 위해 표 3.2와 표 3.3에서 정의된 21개의 다양한 모형에 대해 각각 모의실험을 실시하였다. 각 모형에 대하여 2000번 반복하였으며, 본 절에서는 지면 관계상 전체 실험결과 중에서 특징적인 몇 가지의 모의실험 결과인 모형 1, 3, 5, 6, 12, 16에 대해서만 설명하겠다.

모형 1, 3, 5, 6, 12의 경우는 hyperbolic tangent 함수에서 각 용량이 9개, 10개, 13개인 경우 각 방법들에 있어서 얻어진 MTD의 정확성과 안전성을 비교한다. 또한 모형 16의 경우는 power 함수에서도 각 방법들의 성능에 차이가 있는지를 살펴본다.

표 4와 부록 표 A.1, A.2는 Type I의 모형 1, 3, 5의 경우를 모의실험한 결과로 각 방법별 MTD가

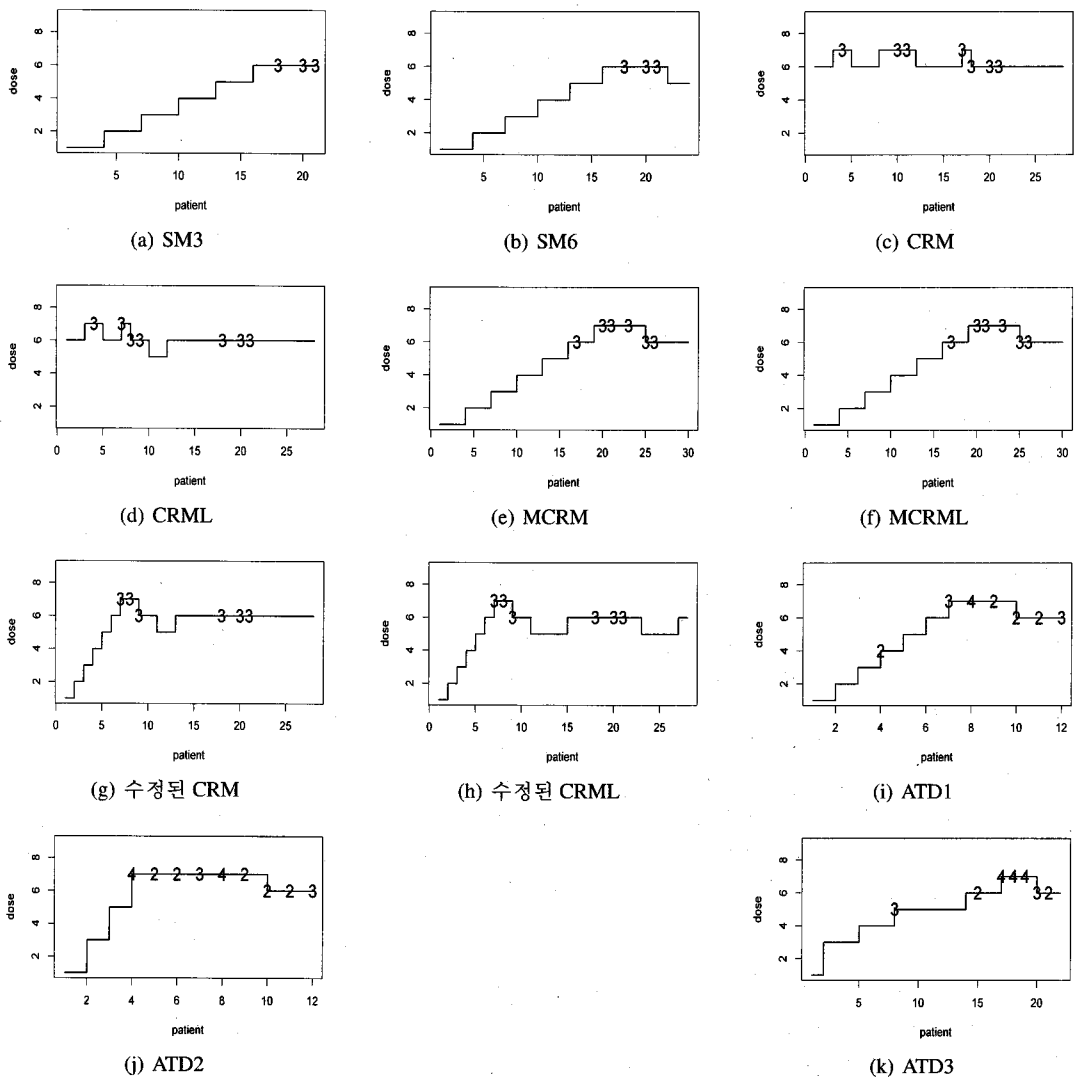


그림 2: 각 방법별로 각 피험자의 첫 단계에 부여된 용량수준 및 MTD 결정과정 (grade 0 또는 1은 표시안함)

선택된 비율과 해당용량에서의 피험자가 시험에서 선택된 비율을 나타낸다. MTD의 정확성과 안전성 뿐 아니라 용량수준의 개수가 성능에 미치는 영향도 함께 고려한다.

표 4는 hyperbolic tangent 함수의 모형 1에 대해 모의실험한 결과이다. ATD실험 결과에 의해 정해진 참 MTD는 6번째 용량이며 CRM에서의 목표독성확률과 피험자수는 0.2029와 27명으로 각각 정하였다. 실험의 결과를 정확성의 측면에서 살펴보면 CRM과 수정된 CRM이 가장 정확하였으며, 안전성의 측면에서는 전반적으로 MCRM의 방법이 우수한 것으로 나타났다. 부록 표 A.1과 A.2는 모형 3과 모형 5의 모의실험결과를 나타낸 표이며 모형 1의 결과와 거의 유사한 것을 알 수 있다. 또한 용량을 정할 때 용량의 개수에 따른 성능의 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 4: 모형 1에 대한 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교 (Type I)

용량수준		1	2	3	4	5	6	7	8	9	정확성	안전성
x_i		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2		
	prob	0.001	0.0006	0.0025	0.0111	0.0491	0.2029	0.5946	0.9092	0.9865		
ATD1	MTD%	0.0	0.0	0.0005	0.0180	0.3885	0.5805	0.0125	0.0	0.0	0.5805	0.8072
	피험자비율(%)	0.0756	0.0757	0.0763	0.0840	0.1793	0.3161	0.1745	0.0182	0.0001		
ATD2	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0165	0.2145	0.7540	0.0150	0.0	0.0	0.7540	0.6481
	피험자비율(%)	0.0959	0.0	0.0965	0.0057	0.1631	0.2870	0.2947	0.0286	0.0286		
ATD3	MTD%	0.0	0.0	0.0030	0.0485	0.5670	0.3810	0.0005	0.0	0.0	0.3810	0.9193
	피험자비율(%)	0.0614	0.0080	0.1349	0.1311	0.2899	0.2940	0.0804	0.0003	0.0		
CRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0965	0.8965	0.0070	0.0	0.0	0.8965	0.9234
	피험자비율(%)	0.0001	0.0001	0.0005	0.0109	0.1274	0.7844	0.0766	0.0	0.0		
CRML	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0005	0.1360	0.8535	0.0100	0.0	0.0	0.8535	0.9227
	피험자비율(%)	0.0006	0.0003	0.0087	0.0286	0.1807	0.7038	0.0773	0.0	0.0		
MCRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1005	0.8675	0.0320	0.0	0.0	0.8675	0.9331
	피험자비율(%)	0.1000	0.1001	0.1000	0.1005	0.1555	0.3771	0.0669	0.0	0.0		
MCRML	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1715	0.7965	0.0320	0.0	0.0	0.7965	0.9331
	피험자비율(%)	0.1000	0.1000	0.1009	0.1060	0.1849	0.3414	0.0669	0.0	0.0		
수정된 CRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0885	0.8960	0.0155	0.0	0.0	0.8960	0.9190
	피험자비율(%)	0.0357	0.0359	0.0362	0.0396	0.1320	0.6396	0.0810	0.0	0.0		
수정된 CRML	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0005	0.1320	0.8500	0.0175	0.0	0.0	0.8500	0.9152
	피험자비율(%)	0.0360	0.0365	0.0374	0.0488	0.1821	0.5744	0.0848	0.0	0.0		
SM3	MTD%	0.0	0.0	0.0020	0.0300	0.3005	0.6110	0.0565	0.0	0.0	0.6110	0.8769
	피험자비율(%)	0.1342	0.1344	0.1353	0.1387	0.1519	0.1824	0.1154	0.0077	0.0		
SM6	MTD%	0.0	0.0	0.0010	0.0260	0.3295	0.6125	0.0310	0.0	0.0	0.6125	0.8804
	피험자비율(%)	0.1204	0.1205	0.1216	0.1273	0.1716	0.2190	0.1121	0.0075	0.0		

표 5: 모형 6에 대한 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교 (Type II)

용량수준		1	2	3	4	5	6	7	8	9	정확성	안전성
x_i		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2		
	prob	0.0	0.0001	0.0003	0.0025	0.018	0.1192	0.5	0.8808	0.982		
ATD1	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0020	0.1335	0.8015	0.0630	0.0	0.0	0.8015	0.7158
	피험자비율(%)	0.0743	0.0743	0.0744	0.0751	0.1098	0.3079	0.2392	0.0447	0.0003		
ATD2	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0005	0.0540	0.8635	0.0820	0.0	0.0	0.8635	0.5543
	피험자비율(%)	0.0923	0.0	0.0923	0.0001	0.1090	0.2607	0.3184	0.0641	0.0632		
ATD3	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0065	0.2155	0.7670	0.0110	0.0	0.0	0.7670	0.8342
	피험자비율(%)	0.0570	0.0025	0.1218	0.1018	0.2097	0.3415	0.1618	0.0040	0.0		
CRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1450	0.8430	0.0120	0.0	0.0	0.8430	0.9803
	피험자비율(%)	0.0	0.0	0.0005	0.0129	0.1805	0.7863	0.0197	0.0	0.0		
CRML	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0020	0.1790	0.8165	0.0025	0.0	0.0	0.8165	0.9779
	피험자비율(%)	0.0001	0.0041	0.0050	0.0299	0.2227	0.7160	0.0221	0.0	0.0		
MCRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1115	0.8615	0.0270	0.0	0.0	0.8615	0.9794
	피험자비율(%)	0.0909	0.0909	0.0910	0.0926	0.1608	0.4531	0.0206	0.0	0.0		
MCRML	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0010	0.2040	0.7680	0.0270	0.0	0.0	0.7680	0.9794
	피험자비율(%)	0.0909	0.0910	0.0915	0.0941	0.1990	0.4129	0.0206	0.0	0.0		
수정된 CRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1510	0.8405	0.0085	0.0	0.0	0.8405	0.9802
	피험자비율(%)	0.0323	0.0323	0.0324	0.0377	0.1771	0.6685	0.0198	0.0	0.0		
수정된 CRML	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0030	0.2065	0.7745	0.0160	0.0	0.0	0.7745	0.9765
	피험자비율(%)	0.0324	0.0324	0.0352	0.0490	0.2306	0.5970	0.0235	0.0	0.0		
SM3	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0030	0.1315	0.7110	0.1545	0.0	0.0	0.7110	0.8245
	피험자비율(%)	0.1301	0.1301	0.1303	0.1317	0.1359	0.1665	0.1548	0.0207	0.0		
SM6	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0030	0.1545	0.7415	0.1010	0.0	0.0	0.7415	0.8258
	피험자비율(%)	0.1166	0.1166	0.1168	0.1177	0.1389	0.2191	0.1543	0.0199	0.0		

표 6: 모형 12에 대한 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교 (Type III)

용량수준		1	2	3	4	5	6	7	8	9	정확성	안전성
x_i		-1.4	-1.025	-0.65	-0.0275	0.1	0.4750	0.85	1.225	1.6		
prob		0.0137	0.0385	0.0991	0.2213	0.4077	0.6124	0.7775	0.8832	0.9418		
ATD1	MTD%	0.0120	0.1065	0.4085	0.4060	0.0665	0.0005	0.0	0.0	0.0	0.4060	0.7787
	피험자비율(%)	0.0923	0.1314	0.2475	0.3075	0.1794	0.0394	0.0024	0.0001	0.0		
ATD2	MTD%	0.0035	0.0905	0.2070	0.5560	0.1180	0.0250	0.0	0.0	0.0	0.5560	0.5658
	피험자비율(%)	0.1017	0.0333	0.1983	0.2323	0.2939	0.0705	0.0674	0.0012	0.0012		
ATD3	MTD%	0.0185	0.1895	0.4865	0.2890	0.0165	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2890	0.9066
	피험자비율(%)	0.1413	0.1578	0.3406	0.2669	0.0885	0.0049	0.0	0.0	0.0		
CRM	MTD%	0.0	0.0100	0.2090	0.6365	0.1445	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6365	0.8297
	피험자비율(%)	0.0142	0.0431	0.2655	0.5070	0.1694	0.0009	0.0	0.0	0.0		
CRML	MTD%	0.0	0.0170	0.2095	0.5805	0.1890	0.0040	0.0	0.0	0.0	0.5805	0.7623
	피험자비율(%)	0.0295	0.0485	0.2387	0.4455	0.2299	0.0078	0.0	0.0	0.0		
MCRM	MTD%	0.0005	0.0130	0.2040	0.6020	0.1785	0.0020	0.0	0.0	0.0	0.6020	0.8810
	피험자비율(%)	0.1291	0.1506	0.2586	0.3428	0.1166	0.0024	0.0	0.0	0.0		
MCRML	MTD%	0.0015	0.0165	0.2065	0.5655	0.1860	0.0240	0.0	0.0	0.0	0.5655	0.8593
	피험자비율(%)	0.1299	0.1656	0.2501	0.3136	0.1356	0.0051	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRM	MTD%	0.0	0.0110	0.2350	0.6035	0.1485	0.0020	0.0	0.0	0.0	0.6035	0.8488
	피험자비율(%)	0.0581	0.0742	0.2530	0.4636	0.1501	0.0011	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRML	MTD%	0.0005	0.0135	0.2375	0.5420	0.1995	0.0070	0.0	0.0	0.0	0.5420	0.7846
	피험자비율(%)	0.0656	0.0861	0.2374	0.3956	0.2092	0.0062	0.0	0.0	0.0		
SM3	MTD%	0.0210	0.0845	0.3070	0.4130	0.1605	0.0140	0.0	0.0	0.0	0.4130	0.8094
	피험자비율(%)	0.1839	0.1950	0.2100	0.2205	0.1477	0.0401	0.0028	0.0	0.0		
SM6	MTD%	0.0205	0.1000	0.3150	0.4330	0.1260	0.0055	0.0	0.0	0.0	0.4330	0.8087
	피험자비율(%)	0.1616	0.1835	0.2232	0.2404	0.1516	0.0375	0.0022	0.0	0.0		

모형 5의 경우처럼 MTD가 낮은 용량수준에서 결정되면 정확성과 안전성 모두에서 성능이 좋지 않게 나타났다. Type I인 경우에서 보면 정확성 측면에서는 CRM이 제일 좋으며 CRML, MCRM, 수정된 CRM, 수정된 CRML이 좋게 나타났다. 안전성 측면에서는 MCRM과 MCRML이 좋다.

표 5는 Type II인 경우 중 모형 6의 결과이다. 앞의 세 가지의 모의실험과는 동일한 형태의 hyperbolic tangent 함수이지만 다른 독성발생 확률분포를 사용한 결과이다. 실험결과의 차이는 거의 없음을 확인할 수 있었다. 표 5에서 보면 CRM과 수정된 CRM은 정확성이 84%이며 MTD보다 높은 용량수준에 피험자가 할당되는 비율은 2% 이내이다. CRM, MCRM, 수정된 CRM은 정확성과 안전성이 모두 좋게 나타났다.

Type III의 독성확률분포를 이용한 모형 중 모형 12에 대한 결과를 나타낸 표 6을 보면 CRM, MCRM과 수정된 CRM은 정확성이 좋으며, 안전성 측면에서는 ATD3과 MCRM이 좋게 나타났다. MCRM이 정확성과 안전성 모두에서 좋다.

hyperbolic tangent 함수를 사용한 모형 I~III의 경우를 종합하면 정확성과 안전성 측면에서 CRM이 ATD나 SM보다 성능이 좋으며 대부분 ATD가 SM보다 좋게 나타났다. CRM 중에서 MCRM이 정확성과 안전성 모두 성능이 좋으며 ATD 중에서는 ATD2가 정확성은 좋으나 안전성은 가장 나쁘게 나타났다.

표 7은 power 함수를 사용한 모형 16에 대한 모의실험 결과이다. hyperbolic tangent 함수의 결과와 비슷한 결과를 보이고 있다. 안전성에 대해 살펴보면, ATD 방법의 경우 매우 높은 독성발생확률에 피험자를 배정하는 경우도 발생하였으나 CRM의 경우는 거의 모든 방법에서 0.6 이상의 독성확률이 발생하는 용량에는 피험자를 거의 배정하지 않는 것을 알 수 있다. CRM중에서 CRM, MCRM과 수정된 CRM은 정확성과 안전성 측면에서 모두 좋은 성능을 보인다. ATD중에서 ATD2는 초기가속단계에서 두 단계씩 상승하며 피험자의 치료 첫 단계 결과만 고려하므로 안전성 측면에서 가장 나쁘게 나타났다. 전체적으로 CRM은 SM과 ATD 방법보다 정확성이 높으며, 또한 피험자를 MTD보다 높은 용량에 피

표 7: 모형 16에 대한 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교 (Type IV)

	용량수준	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	정확성	안전성
	x_i	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0		
	prob	0.0316	0.0894	0.1643	0.253	0.3536	0.4648	0.5857	0.7155	0.8538	1		
ATD1	MTD%	0.0825	0.2335	0.3625	0.2475	0.0675	0.0060	0.0005	0.0	0.0	0.0	0.3625	0.5970
	피험자비율(%)	0.1271	0.2000	0.2699	0.2375	0.1260	0.0347	0.0043	0.0005	0.0	0.0		
ATD2	MTD%	0.0245	0.2000	0.1905	0.3765	0.1280	0.0755	0.0050	0.0	0.0	0.0	0.1905	0.4242
	피험자비율(%)	0.1146	0.0775	0.2321	0.1730	0.2373	0.0781	0.0767	0.0054	0.0052	0.0		
ATD3	MTD%	0.1220	0.3740	0.3535	0.1340	0.0155	0.0010	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3535	0.7759
	피험자비율(%)	0.2062	0.2432	0.3265	0.1658	0.0524	0.0059	0.0001	0.0	0.0	0.0		
CRM	MTD%	0.0375	0.2800	0.3960	0.2230	0.0605	0.0030	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3960	0.7109
	피험자비율(%)	0.0979	0.2722	0.3408	0.2100	0.0727	0.0065	0.0	0.0	0.0	0.0		
CRML	MTD%	0.0445	0.2635	0.3765	0.2285	0.0760	0.0110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3765	0.6687
	피험자비율(%)	0.1192	0.2446	0.3049	0.2079	0.1045	0.0185	0.0005	0.0	0.0	0.0		
MCRM	MTD%	0.0355	0.2835	0.3775	0.2400	0.0545	0.0090	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3775	0.7759
	피험자비율(%)	0.2046	0.2819	0.2894	0.1656	0.0501	0.0085	0.0	0.0	0.0	0.0		
MCRML	MTD%	0.0510	0.2650	0.3275	0.2355	0.0965	0.0205	0.0040	0.0	0.0	0.0	0.3275	0.7619
	피험자비율(%)	0.2083	0.2758	0.2778	0.1591	0.0636	0.0149	0.0005	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRM	MTD%	0.0390	0.2785	0.3860	0.2325	0.0600	0.0040	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3860	0.7239
	피험자비율(%)	0.1417	0.2594	0.3228	0.1999	0.0699	0.0063	0.0	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRML	MTD%	0.0520	0.2565	0.3685	0.2275	0.0855	0.0100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3685	0.6830
	피험자비율(%)	0.1626	0.2326	0.2878	0.1975	0.1010	0.0180	0.0005	0.0	0.0	0.0		
SM3	MTD%	0.0790	0.1995	0.2810	0.2650	0.1415	0.0295	0.0045	0.0	0.0	0.0	0.2810	0.6423
	피험자비율(%)	0.1992	0.2211	0.2220	0.1864	0.1163	0.0460	0.0081	0.0011	0.0	0.0		
SM6	MTD%	0.0975	0.2065	0.2790	0.2705	0.1215	0.0230	0.0020	0.0	0.0	0.0	0.2790	0.6304
	피험자비율(%)	0.1860	0.2178	0.2266	0.1959	0.1214	0.0438	0.0074	0.0010	0.0	0.0		

험자를 배정하는 비율이 훨씬 낮아 안전한 방법이라고 할 수 있다. inverse power 함수를 사용한 모형 20과 21의 경우도 power 함수를 사용한 위의 결과와 비슷하게 나타났다.

지금까지의 결과를 살펴보면 CRM중 MCRM이 정확성과 안전성 측면 모두 성능이 좋으며 또한 세 명씩 실시하므로 시간적인 측면에서도 효과적이다. ATD 방법들의 경우 ATD2의 방법이 독성확률 0.25에 근접하는 정확성은 있지만, 안전성은 좋지 않은 것을 알 수 있다. SM의 경우 CRM과 ATD 방법 보다 정확성과 안전성 측면에서 성능이 좋지 않음을 확인할 수 있다.

3.4. 각 방법별 MTD에서의 기대독성확률

CRM은 목표독성확률을 정하여 MTD에서의 독성확률이 목표독성확률에 얼마나 근접하는지를 알 수 있는 반면 SM과 ATD 방법의 경우 목표독성확률을 시험에서 정할 수 없으며 일정한 규칙에 의해 MTD가 선택되어진다. 그러므로 본 연구에서는 SM과 ATD 방법들의 MTD에서의 기대독성확률을 구하여 SM과 ATD 방법을 사용할 경우 어느 정도의 독성확률을 기대해야 하는지 살펴보고자 한다. 또한 CRM을 사용할 경우 기대독성확률이 얼마나 목표독성확률에 근접하는지도 연구한다.

SM인 경우 MTD의 기대독성확률이 막연히 33%일 것이라는 주장이 있었으나 강승호 (2002)는 실제 19~22%임을 보였다. 본 연구에서는 21가지 모형 각각에서 각 방법별 MTD에서의 기대독성확률을 구하였다. 먼저 개별 모형에서 각 용량수준에서 실제독성발생확률 p_j 를 구한다. p_j 는 주어진 용량-독성 함수를 통해 얻어진 j 번째 용량수준에서의 실제 독성발생확률이다. 또한 2000번 모의실험 후 얻어진 MTD가 j 번째 용량수준에서 발생한 비율을 구하여 MTD에서의 기대독성확률을 구하였다.

표 8은 모의실험 하에서 계산되어진 기대독성확률을 나타낸다. 먼저 CRM에서 MTD의 기대독성확률은 시험전에 정한 목표독성확률에 근접한다. SM의 경우에는 기대독성확률이 0.13~0.24로 분포 하였으나 대부분 0.18~0.21로 나타났다. 그리고 ATD 방법의 기대독성확률은 ATD1의 경우 평균적으로 0.17 (0.11~0.21)임을 알 수 있으며, ATD2는 평균적으로 0.21 (0.12~0.26), ATD3는 평균적으로

표 8: 각 방법 별 MTD에서의 기대독성확률

목표 독성 확률	ATD1	ATD1 (+0.5)	ATD2	ATD2 (+0.5)	ATD3	ATD3 (+0.5)	CRM	CRML	MCRM	MCRM	수정된 CRM	수정된 CRML	SM3	SM6	SM6 (+0.5)	
모형1	0.2029	0.1445	0.2013	0.1726	0.2360	0.1060	0.1472	0.1908	0.1858	0.2000	0.1891	0.1954	0.1894	0.1727	0.1592	0.2139
모형2	0.1963	0.1860	0.2033	0.2335	0.2510	0.1555	0.1689	0.2207	0.2156	0.2309	0.2201	0.2232	0.2185	0.2123	0.2012	0.2186
모형3	0.0939	0.1432	0.1903	0.1739	0.2268	0.1078	0.1459	0.0918	0.0845	0.1111	0.1135	0.0951	0.0869	0.1819	0.1657	0.2114
모형4	0.1856	0.1871	0.2018	0.2347	0.2500	0.1574	0.1698	0.2097	0.2066	0.2187	0.2094	0.2150	0.2074	0.2120	0.2017	0.2171
모형5	0.2311	0.1865	0.1973	0.2277	0.2391	0.1595	0.1689	0.2561	0.2485	0.2647	0.2538	0.2569	0.2515	0.2031	0.1989	0.2102
모형6	0.1192	0.1294	0.2062	0.1449	0.2318	0.1008	0.1639	0.1091	0.1018	0.1182	0.1087	0.1072	0.1040	0.1644	0.1417	0.2084
모형7	0.2142	0.1791	0.2044	0.2369	0.2609	0.1455	0.1668	0.2264	0.2244	0.2302	0.2287	0.2291	0.2256	0.2009	0.1900	0.2126
모형8	0.2086	0.1478	0.2111	0.1760	0.2374	0.1155	0.1631	0.1979	0.1965	0.2019	0.2013	0.1977	0.1978	0.1767	0.1548	0.2147
모형9	0.1875	0.1836	0.2037	0.2329	0.2559	0.1495	0.1680	0.2011	0.1994	0.2092	0.2080	0.2050	0.2020	0.2001	0.1922	0.2115
모형10	0.2142	0.1804	0.1958	0.2367	0.2523	0.1510	0.1650	0.2313	0.2268	0.2371	0.2308	0.2292	0.2291	0.1938	0.1839	0.1984
모형11	0.0412	0.1149	0.1886	0.1195	0.1965	0.0628	0.1320	0.0278	0.0252	0.0286	0.0256	0.0270	0.0248	0.1578	0.1390	0.2095
모형12	0.2213	0.1620	0.1904	0.2105	0.2408	0.1264	0.1505	0.2209	0.2294	0.2279	0.2368	0.2190	0.2296	0.1994	0.1859	0.2143
모형13	0.0953	0.1134	0.1935	0.1742	0.2487	0.0823	0.1486	0.0802	0.0778	0.0791	0.0754	0.0793	0.0743	0.1604	0.1323	0.2054
모형14	0.1726	0.1638	0.1893	0.2126	0.2395	0.1299	0.1527	0.1720	0.1798	0.1844	0.1883	0.1705	0.1790	0.1986	0.1824	0.2070
모형15	0.1726	0.1612	0.1811	0.2192	0.2383	0.1332	0.1502	0.1735	0.1812	0.1845	0.1884	0.1752	0.1808	0.1933	0.1847	0.2036
모형16	0.1643	0.1726	0.1913	0.2285	0.2450	0.1352	0.1528	0.1705	0.1766	0.1727	0.1847	0.1714	0.1776	0.1999	0.1906	0.2084
모형17	0.1853	0.1688	0.1823	0.2231	0.2358	0.1400	0.1530	0.1893	0.1951	0.1924	0.2032	0.1890	0.1987	0.1899	0.1831	0.1968
모형18	0.1768	0.1685	0.1880	0.2211	0.2414	0.1480	0.1673	0.1617	0.1860	0.1665	0.1957	0.1609	0.1863	0.1964	0.1864	0.2056
모형19	0.2243	0.1603	0.1741	0.2103	0.2272	0.1498	0.1631	0.2086	0.2330	0.2131	0.2418	0.2087	0.2325	0.1854	0.1788	0.1934
모형20	0.1778	0.2148	0.2321	0.2630	0.2770	0.1936	0.2039	0.2325	0.2275	0.2408	0.2317	0.2342	0.2291	0.2343	0.2285	0.2438
모형21	0.1778	0.2182	0.2306	0.2643	0.2730	0.1967	0.2048	0.2306	0.2270	0.2382	0.2320	0.2331	0.2291	0.2333	0.2284	0.2398

* ATD1(+0.5), ATD2(+0.5), ATD3(+0.5), SM6(+0.5)

† 마지막 MTD 선택시 해당용량의 피험자 모두 독성반응이 없을 경우 MTD를 다음용량과의 중간값을 선택한 방법

0.14 (0.06 ~ 0.20)로 나타났다.

ATD 방법들은 목표독성확률인 0.25보다 상당히 낮은 기대독성확률을 보이므로 MTD에서의 기대독성확률이 0.25에 근접하도록 ATD 방법에서 MTD를 결정하는 방법을 다음과 같이 수정한다. 즉, ATD 방법에서 최종 MTD를 선택할 때 해당용량수준에서 모든 피험자가 독성반응을 전혀 나타내지 않는다면 이는 MTD가 낮은 용량수준에서 결정될 수 있다고 생각된다.

따라서 MTD 선택시 MTD가 결정될 용량수준에서 모든 피험자에게서 독성반응이 없을 경우 현 용량수준과 다음 용량수준의 중간값에서 MTD를 결정한다. 이와 같이 수정된 ATD1 (+0.5)는 기대독성확률이 평균적으로 0.20 (0.17 ~ 0.23)으로 나타났으며, ATD2 (+0.5)는 0.24 (0.20 ~ 0.27), ATD3 (+0.5)는 0.16 (0.13 ~ 0.20)로 원래의 ATD 방법보다 0.25에 근접한 기대독성확률을 얻을 수 있었다. 따라서 ATD 방법 사용자 기대독성확률이 0.25에 더 근접하는 수정된 ATD 방법이 추천된다.

추가적으로 본 연구에서는 ATD 방법에서 MTD 선택시 해당용량에서 독성반응이 전혀 없을 경우 다음용량으로 결정하는 수정된 ATD1 (+1), ATD2 (+1), ATD3 (+1)을 계산하여 본 결과 0.25보다 높은 기대독성확률을 얻게 되어 좋지 않은 방법임을 알 수 있었다.

ATD (+0.5)의 방법을 SM에 적용한 경우 SM6는 평균적으로 0.18 (0.13 ~ 0.23)이나 SM6 (+0.5)는 0.21 (0.19 ~ 0.24)의 분포로 기대독성확률이 거의 0.21에 근접한 결과를 나타낸다.

4. 결론

본 연구에서는 제 1상 임상시험에서 많이 사용되고 있는 SM, CRM과 ATD 방법의 안전성과 정확성의 비교를 위해 독성발생 모형인 hyperbolic tangent 함수와 power 함수를 이용하여 각 함수에서 다양한 모수와 용량수준에 따른 여러 가지의 상황에 대해서 심도 깊은 모의실험을 실시하였다. 용량은 9, 10, 13개의 경우로 다양하게 모의실험을 실시하였으며 MTD를 정확하게 찾아내는 정확성과 최대허용

용량보다 높은 용량에 적은 피험자가 배정되어야 하는 안전성을 비교하였다.

모의실험을 통해서 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

첫 번째, 제 1상 임상시험에서의 SM, CRM, ATD 방법들 중에서 가장 적절한 방법은 CRM임을 알 수 있었다. CRM은 ATD 방법보다 안전성과 정확성 측면에서 우수한 방법이었으며, ATD 방법은 SM보다는 더 나은 방법임을 확인할 수 있었다.

두 번째, 시험에 따른 여러 가지 상황을 고려했지만, 용량의 구간수는 MTD 선택의 정확성과 안전성의 성능에 크게 영향을 미치지 않는다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 제 1상 임상시험에서 용량-독성 모형을 나타내는데 사용되는 hyperbolic tangent 함수와 power 함수의 경우에서 함수나 모형의 모수가 MTD선택의 정확성과 안전성에 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

세 번째, CRM 중에서는 시험소요기간까지 고려한다면 한 시험에 한 명씩 실시하는 CRM보다는 세 명씩 한 번에 시험하는 MCRM이 기간이 적게 걸리며 정확성과 안전성을 보장하는 가장 적절한 방법이라고 할 수 있다.

네 번째, ATD 방법에 대해서는 ATD2 방법의 경우 정확성은 다른 방법보다는 좋지만, 안전성은 모든 방법들 중에서 가장 좋지 않은 것을 알 수 있었다.

다섯 번째, SM과 ATD 방법의 경우 모의실험 결과 기대독성확률이 목표 독성확률인 0.25에 훨씬 미치지 못하는 것을 알 수 있었다. 하지만, MTD로 결정하려는 해당용량에서 모든 피험자가 독성반응을 보이지 않으면 MTD 선택시 해당용량과 다음용량의 중간값을 MTD로 선택하는 수정된 ATD 방법을 사용하면 기대독성확률이 0.25에 근접하여 향상된다. 또한 본 연구에서 가장 낮은 용량에서 시작하는 수정된 CRM은 사전분포에 의해 초기 피험자의 용량이 높은 수준에서 결정될 수 있는 단점을 보완하여 CRM보다 안전한 방법임을 알 수 있다.

부록:

표 A.1: 모형 3에 대한 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교 (Type I)

	용량수준	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	정확성	안전성
	x_i	-6	-5.1	-4.2	-3.3	-2.4	-1.5	-0.6	0.2	1.1	2		
	prob	0.0001	0.0005	0.0018	0.0067	0.0254	0.0939	0.3087	0.6897	0.9257	0.9865		
ATD1	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0045	0.0930	0.6425	0.2595	0.0005	0.0	0.0	0.6425	0.6341
	피험자비율(%)	0.0700	0.0701	0.0701	0.0736	0.0999	0.2502	0.2646	0.0970	0.0043	0.0		
ATD2	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0030	0.0375	0.6180	0.3165	0.0250	0.0	0.0	0.6180	0.4460
	피험자비율(%)	0.0839	0.0	0.0842	0.0012	0.1000	0.1766	0.3226	0.1193	0.1118	0.0003		
ATD3	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0085	0.1740	0.6940	0.1235	0.0	0.0	0.0	0.6940	0.7500
	피험자비율(%)	0.0583	0.0031	0.0992	0.0670	0.2043	0.3182	0.2202	0.0298	0.0	0.0		
CRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0045	0.1980	0.7425	0.0550	0.0	0.0	0.0	0.7425	0.8313
	피험자비율(%)	0.0002	0.0037	0.0058	0.0257	0.1776	0.6181	0.1687	0.0	0.0	0.0		
CRML	MTD%	0.0	0.0005	0.0	0.0165	0.2540	0.6850	0.0440	0.0	0.0	0.0	0.6850	0.8502
	피험자비율(%)	0.0072	0.0111	0.0144	0.0597	0.2210	0.5368	0.1498	0.0	0.0	0.0		
MCRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0120	0.1420	0.7160	0.1300	0.0	0.0	0.0	0.7160	0.8690
	피험자비율(%)	0.0912	0.0916	0.0918	0.0995	0.1684	0.3265	0.1310	0.0	0.0	0.0		
MCRM1	MTD%	0.0	0.0	0.0005	0.0215	0.3070	0.4730	0.1980	0.0	0.0	0.0	0.4370	0.8781
	피험자비율(%)	0.0918	0.0919	0.0950	0.1116	0.2089	0.2789	0.1219	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRM	MTD%	0.0	0.0	0.0	0.0055	0.1820	0.7465	0.0660	0.0	0.0	0.0	0.7465	0.8418
	피험자비율(%)	0.0324	0.0327	0.0348	0.0482	0.1808	0.5129	0.1582	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRML	MTD%	0.0	0.0005	0.0010	0.0135	0.2795	0.6430	0.0625	0.0	0.0	0.0	0.6430	0.8569
	피험자비율(%)	0.0333	0.0357	0.0402	0.0708	0.2348	0.4421	0.1431	0.0	0.0	0.0		
SM3	MTD%	0.0	0.0	0.0015	0.0050	0.0920	0.4820	0.4070	0.0125	0.0	0.0	0.4820	0.7741
	피험자비율(%)	0.1226	0.1226	0.1232	0.1245	0.1306	0.1505	0.1625	0.0619	0.0015	0.0		
SM6	MTD%	0.0	0.0	0.0015	0.0080	0.0930	0.5375	0.3555	0.0045	0.0	0.0	0.5375	0.7617
	피험자비율(%)	0.1109	0.1111	0.1115	0.1137	0.1286	0.1859	0.1788	0.0577	0.0018	0.0		

표 A.2: 모형 5에 대한 각 방법별 MTD의 정확성과 안전성 비교 (Type I)

	용량수준	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	정확성	안전성
	x_i	-1.40	-1.15	-0.90	-0.65	-0.40	-0.15	0.10	0.35	0.60	0.85	1.10	1.35	1.60		
	prob	0.1172	0.1659	0.2311	0.3148	0.4155	0.5269	0.6385	0.7391	0.8208	0.8818	0.9242	0.8524	0.9705		
ATD1	MTD%	0.3265	0.2990	0.2535	0.1020	0.0190	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2535	0.7853
	피험자비율(%)	0.2759	0.2674	0.2420	0.1469	0.0545	0.0118	0.0014	0.0001	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
ATD2	MTD%	0.1820	0.3085	0.1890	0.2445	0.0495	0.0260	0.0005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1890	0.6190
	피험자비율(%)	0.2342	0.1294	0.2554	0.1431	0.1651	0.0355	0.0344	0.0014	0.0014	0.0001	0.0001	0.0	0.0		
ATD3	MTD%	0.4720	0.3365	0.1470	0.0410	0.0035	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1470	0.9161
	피험자비율(%)	0.4353	0.2661	0.2147	0.0673	0.0153	0.0013	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
CRM	MTD%	0.1080	0.1860	0.2900	0.2945	0.1020	0.0180	0.0015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2900	0.4891
	피험자비율(%)	0.1424	0.1378	0.2089	0.2738	0.1615	0.0647	0.0108	0.0001	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
CRML	MTD%	0.1455	0.1890	0.2965	0.2465	0.0965	0.0240	0.0020	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2965	0.5318
	피험자비율(%)	0.2294	0.1290	0.1734	0.2388	0.1375	0.0733	0.0181	0.0004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
MCRM	MTD%	0.1265	0.1590	0.2585	0.2950	0.1270	0.0320	0.0020	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2585	0.7242
	피험자비율(%)	0.2449	0.2748	0.2045	0.1809	0.0798	0.0149	0.0003	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
MCRML	MTD%	0.4720	0.3365	0.1470	0.0410	0.0035	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2420	0.7560
	피험자비율(%)	0.2731	0.2763	0.2066	0.1563	0.0726	0.0143	0.0009	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRM	MTD%	0.1095	0.1850	0.2980	0.2655	0.1255	0.0160	0.0005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2980	0.6033
	피험자비율(%)	0.1924	0.1754	0.2355	0.2120	0.1289	0.0446	0.0110	0.0001	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
수정된 CRML	MTD%	0.1530	0.1985	0.2615	0.2420	0.1155	0.0250	0.0045	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2615	0.6348
	피험자비율(%)	0.2507	0.1834	0.2007	0.1887	0.1074	0.0508	0.0175	0.0007	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
SM3	MTD%	0.3150	0.2475	0.2325	0.1475	0.0475	0.0100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2325	0.7695
	피험자비율(%)	0.2840	0.2655	0.2200	0.1457	0.0645	0.0172	0.0033	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
SM6	MTD%	0.3315	0.2365	0.2460	0.1405	0.0385	0.0065	0.0005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2460	0.7628
	피험자비율(%)	0.2765	0.2643	0.2220	0.1505	0.0674	0.0164	0.0027	0.0002	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		

참고 문헌

- 강승호 (2002). 1상 임상실험에서 수정된 CRM에 대한 연구, <응용통계연구>, **15**, 323-336.
- Kang, S. H. (2003). Consistency and asymptotic normality of a modified likelihood approach continual reassessment method, *Journal of the Korean Statistical Society*, **32**, 33-46.
- Korn, E. L., Midthune, D., Chen, T. T., Rubinstein, L. V., Christian, M. C. and Simon, R. (1994). A Comparison of two phase I trial designs, *Statistics in Medicine*, **13**, 1799-1806.
- O'Quigley, J., Pepe, M. and Fisher, L. (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**, 673-684.
- 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.

Precision and Safety Comparison for SM, CRM and ATD in Phase I Clinical Trials

Donguk Kim^{1,a}, Sun-Kyoung Kil^b

^aDept. of Statistics, Sungkyunkwan Univ., ^bSolution Consulting Team, LG Hitachi LTD.

Abstract

The purpose of a phase I clinical trial is to determine the maximum tolerated dose(MTD) of a new drug. This paper investigates the performance of standard method, continual reassessment method and accelerated titration designs in phase I clinical trials. Especially we study the precision and safety at the MTD of these methods. We utilize hyperbolic tangent function and power function to define dose-toxicity model. For each method, expected toxicity rate at MTD is computed and compared with target toxicity probability. We also suggest some modifications of these methods and show some improvements in performance.

Keywords: Maximum tolerated dose, expected toxicity rate, phase I clinical trials, SM, CRM, ATD, safety, precision, dose-toxicity model.

¹ Corresponding author: Professor, Department of Statistics, Sungkyunkwan University, 53 Myeongnyun-dong 3-ga, Jongno-gu, Seoul, 110-745, KOREA. E-mail: dkim@skku.edu