

약물독성시험에서 실험설계가 MTD의 결정에 미치는 영향

이윤동* · 이은경**†

* 서강대학교 경영학부

** 이화여자대학교 통계학과

Effect of the Experimental Design on the Determination of MTD in Phase I Clinical Trial

Yoondong Lee* · Eun-Kyung Lee**†

*Department of Business Administration, Sogang University

**Department of Statistics, Ewha Womans University

Key Words : Clinical Trial Design, Phase I Trial, Adaptive Design, TER

Abstract

The purpose of Phase I clinical trial is to identify the maximum tolerated dose with specific toxicity rate. The standard TER design does not guarantee the pre-specified toxicity rate. It depends on the dose-toxicity curves. Therefore it is necessary to check the expected toxicity rate of various dose-toxicity curves before we conduct clinical trials. We developed TERaplusB library to help this situation, especially in cancer research. This package will help design the cancer clinical trial. We can compare the expected toxicity rates, the expected number of patients, and the expected times calculated with various dose-toxicity curves. This process will help find the best clinical trial design of the proposed drug.

1. 서론

제1상 임상시험의 목적은 약물 투여 방법에 따라 피험자가 견딜 수 있는 최대 용량인 최대허용용량(Maximum Tolerated Dose : MTD)을 결정하는 것이다. 제1상의 임상시험에서 결정된 최대허용용량(MTD)은 약의 효능을 알아보기 위한 제2상의 임상시험에서의 용량결정에 사용된다. 대부분의 제1상 임상시험은 건강자원을 중심으로 이루어지고 있으나 세포독성을 가지고 있는 항암제의 경우는 제1상의 임상시험에도 건강자원이 아닌 실제 암환자들을 대상으로 하게 되며 일반적인 제1상의 임상시험에 비해 고려해야 하는 사항들이 많아지게 된다(Edler, 1990; storer, 1989).

먼저 실제 암환자들에게 투여되는 시험이기 때문에 너무 낮은 용량에서 시작하여 약효가 거의 없는 용량에 오래 머무르게 되면 환자들에게 치료의 기회를 빼앗는 결과가 되므로 가능하면 약효를 볼 수 있는 용량으로부터 시작되어야 한다. 또한 대부분의 항암제는 독성을 가지고 있으므로 용량을 높이면 항암제의 부작용 가능성도 높아지므로 용량수준과 독성반응과의 관계를 고려하여 용량을 높여가야 한다(Simon 등, 1997).

최근 들어 적응설계(adaptive design)가 다양한 형태로 개발되면서 많은 연구가 이루어지고 있다(Dragalin과 Fedorov, 2006; Gezmu과 Flournoy, 2006; Mahajan과 Gupta, 2011). 그러나 항암제의 경우에는 아직도 고전적인 적응설계 방법인 3+3 전통상승규칙(Traditional Escalation Rule : TER) 이 가장 널리 쓰이고 있다. 그러나 이 또한 낮은 용량에 3명씩 배치를 해야 하고 일정시간동안 3명씩 증가시켜야 하므로 약효가 없는 용량에 많은 환자들이 노출될 가능성이 높고 최대허용

† 교신저자 lee.eunk@ewha.ac.kr

※이 연구는 2008학년도 이화여자대학교 교내연구비 지원에 의한 연구임

용량(MTD)를 찾기까지의 시간이 오래 걸린다는 단점을 보완하지는 못하고 있다(Tourneau 등, 2009; Lin과 shin, 2001).

1상 임상시험의 주된 관심사인 최대허용용량(MTD)은 목표독성확률을 갖는 용량으로 정의되며 임상시험의 결과로 얻은 최대허용용량은 미리 설정한 독성확률을 가질 것으로 기대한다. 이 목표독성확률은 임상적 판단에 따라 다를 수 있으므로 최대허용용량에서의 목표독성확률을 다르게 잡을 수 있어야 한다. 연속적 재평가(Continual reassessment method : CRM) 설계의 경우에는 최대 허용용량에서의 목표독성확률을 실험 전에 마음대로 설정할 수 있다. 그러나 TER의 경우에는 그렇지 못하여 기대독성확률이 목표독성확률에 도달하는지를 임상시험 전에 파악하기 힘들다. 여러 연구에서 TER에서의 목표독성확률을 모의실험을 통하여 구하고자 하는 노력이 있었다(Ahn, 1998; 김동욱과 길순경, 2009). 또한 특정 TER에서의 목표독성확률의 정확한 확률 계산에 대한 시도도 있었다(Kang과 Ahn, 2001; 강승호 2002). 그러나 다양한 용량독성곡선에 대하여 여러 가지 TER에 대한 목표독성확률을 임상시험 전에 확인하고 이를 비교하여 최적의 시험설계를 세우기에는 미흡한 점들이 있었다.

3+3의 TER을 일반화 시킨 A+B TER(Ting, 2006)은 랜덤표본크기를 가지는 디자인으로 소개되어 여러 가지 이론적인 연구들이 진행되었다. 또한 다양한 상황에서의 3+3, 4+4, 5+5 설계에 대한 독성확률도 계산

하였다. Ivanova 와 Wang (2006)은 A+B의 TER을 두 그룹의 MTD를 비교에 응용하였다.

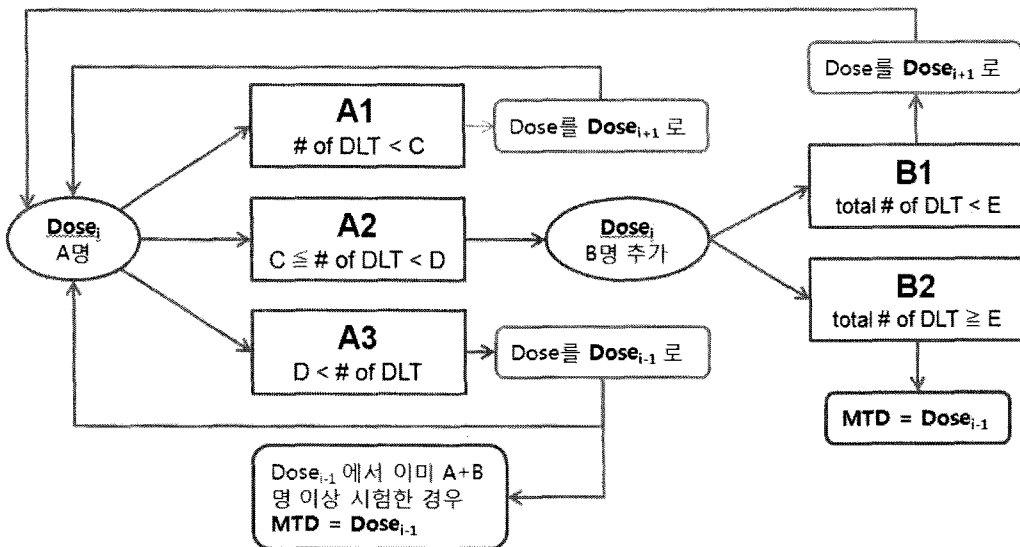
본 연구에서는 기존의 TER을 일반화시킨 A+B TER을 고려하여 주어진 A+B 설계와 용량독성반응에 대하여 정확한 최대허용용량(MTD)의 분포를 구할 수 있는 프로그램을 개발하여 R의 라이브러리 형태로 제공한다.

이를 이용하여 항암제 임상시험을 실시하기 전에 다양한 형태의 A+B와 여러 가지 용량반응곡선에 따른 기대독성확률과 기대 임상시험 소요시간, 그리고 기대 피험자 수 등을 산출하여 비교 검토하여 최적의 임상시험설계를 찾을 수 있도록 하여 임상시험을 좀 더 효율적으로 실시할 수 있도록 한다.

2장에서는 A+B TER과 이의 특수 형태인 1+B TER에 대하여 설명하고 3장에서는 이를 구현한 패키지인 TERaplusB를 소개한다. 4장에서는 TERaplusB 패키지를 이용하여 다양한 형태의 A, B와 여러 가지 용량독성관계에 대한 최대허용용량(MTD)의 정확한 분포를 계산하여 비교하였다.

2. TER

항암제의 제1상 임상시험에서 처음단계에서는 피험자에게 가장 낮은 용량을 투여하고 안전성에 문제가 없다면 점점 높은 용량으로 약의 용량을 증가시켜 나아가다. TER 방법은 흔히 3+3 규칙 이라고 알려져 있으며 새로운 용량에 3명에 피험자를 배치하고 3명 중 한 명



<그림1> 용량의 감량을 허용하는 A+B TER 방법

의 환자에서 미리 정의한 독성반응(Dose Limiting Toxicity : DLT)이 관찰되었을 때 같은 용량에 새로운 3명의 피험자를 더 배치하여 6명 피험자의 결과로 MTD 여부를 판단을 하는 방법이다.

TER 방법에는 각 단계에서 용량의 감량을 허용하지 않는 설계 (Escalation without dose De-escalation)와 용량의 감량을 허용하는 설계(Escalation with dose De-escalation)의 2가지 방법이 있다. 본 연구에서는 3+3 규칙을 좀 더 일반화하여 A+B의 규칙으로 표기하고 단계별 용량의 감량을 허용하는 설계를 구현하였다.

2.1 용량의 감량을 허용하는 A+B TER 방법

단계별 용량의 감량을 허용하는 A+B TER은 그림 1과 같이 도식화 할 수 있다. 먼저 A명의 환자를 대상으로 i번째 수준의 용량에서 임상시험을 한 후 독성반응의 결과에 따라 'A1', 'A2', 그리고 'A3'의 3가지 상태로 나누어지게 된다. 'A1', 'A2', 'A3'를 본 연구의 구현 방식에서는 상태(status)라고 부른다. 'A1'은 독성반응이 A명 중 미리 정해놓은 숫자인 C명 미만에게서 발생한 상황으로 독성이 적은 경우이므로 용량을 높여 임상시험을 진행하게 된다. 'A3'는 독성반응이 D명 이상에게서 나타난 경우로 독성이 강하므로 용량을 낮춰서 임상시험을 진행한다. 이때 낮은 용량에서 이미 A+B명의 임상시험이 진행되었으면 낮은 용량인 i-1번째 수준을 최대허용용량(MTD)으로 정의한다. 'A2'인 경우 A명의 독성반응여부 만으로는 판단을 내리기에 불충분하므로

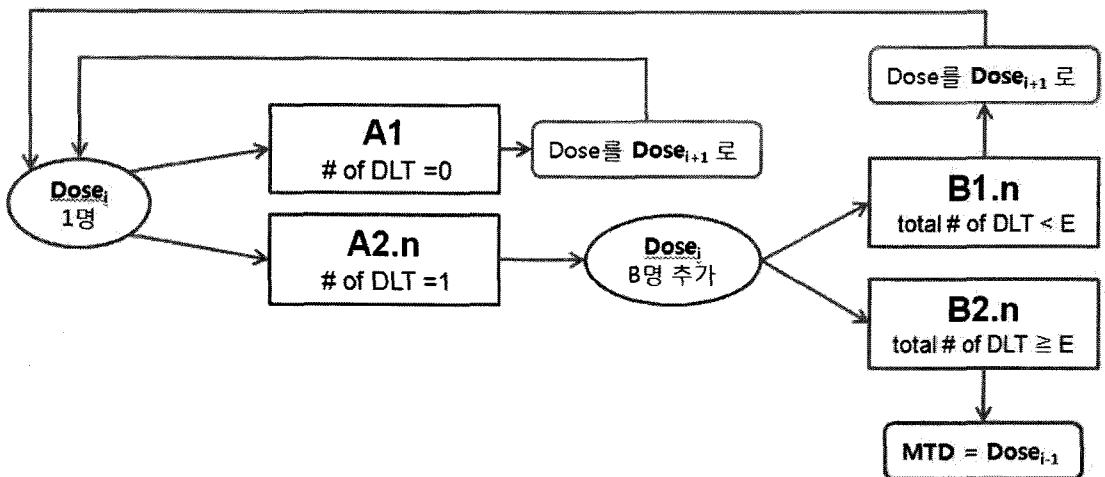
B명을 추가로 시험에 투입하여 A+B명의 결과를 통하여 최종 판단을 내리게 된다. 만약 독성반응이 A+B명 중 E명 미만에서 발생한다면 용량을 높여서 임상시험을 계속 진행하고 ('B1' 상태), E명 이상에게서 독성반응이 나타난다면 낮은 용량인 i-1번째 수준을 최대허용용량(MTD)으로 정의한다 ('B2' 상태).

2.2 용량의 감량을 허용하는 1+B TER 방법

1+B TER은 그림 2로 도식화 할 수 있다. 먼저 1명의 환자를 대상으로 I번째 수준의 용량에서 임상시험을 한 후 독성반응의 결과에 따라 'A1'과 'A2.n'의 2가지 상태로 나누어지게 된다. 'A1'은 독성반응이 나타나지 않은 경우로 용량을 높여 임상시험을 진행하게 된다. 'A2.n'는 독성반응이 나타난 경우로 1명의 결과는 판단을 내리기에 불충분하므로 B명을 추가로 시험에 투입하여 1+B명의 결과를 종합하여 최종 판단을 내리게 된다. 만약 1+B명 중 독성반응이 E명 미만에게서 나타나면 용량을 높여서 임상시험을 계속 진행하고 ('B1.n' 상태) E명 이상에게서 독성반응이 나타나면 낮은 용량인 i-1번째 수준을 최대허용용량(MTD)으로 정의한다 ('B2.n' 상태).

3. 용량의 감량을 허용하는 TER의 구현 : TERaplusB 라이브러리

본 연구에서는 A+B TER에서의 정확한 MTD확률



<그림 2> 용량의 감량을 허용하는 1+B TER 방법

을 구하기 위해 그림 1, 2의 방법을 트리로 구조로 표현하였다. 그림 3에서 하나의 노드는 한 단계의 임상시험에서 나타날 수 있는 상황들을 나타내며 각각 용량수준과 피험자 수, 그리고 상태가 표시된다. 트리는 DLT의 상태에 따라 2개 혹은 3개의 갈래로 나누어 질 수 있는 복잡한 구조의 트리로 하나의 노드는 각 용량수준에서의 하나의 상태를 나타낸다. MTD가 결정되는 곳은 마지막 노드가 된다.

그림 3은 초기 상태의 트리구조를 나타낸 것으로 용량수준이 2 이상만 되어도 매우 복잡한 구조가 된다. MTD의 정확한 분포를 계산하기 위해서는 각 MTD가 나타날 수 있는 모든 가능한 경우를 고려해야 하므로 주어진 용량수준에 따른 완벽한 구조의 트리가 필요하며 MTD를 나타내는 각 마지막 노드까지의 행보를 파악할 수 있어야 한다.

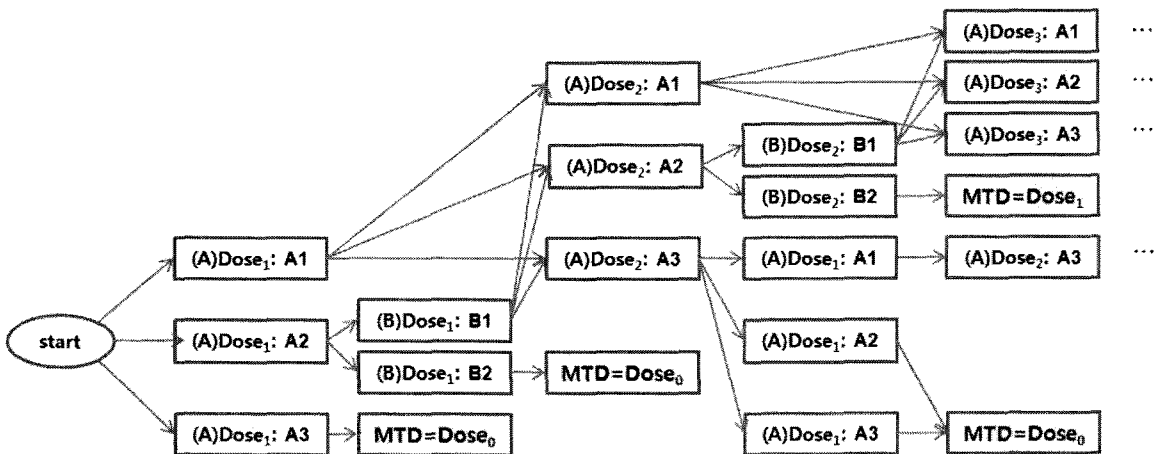
TERAplusB에 구현된 알고리즘에서는 이러한 트리의 모든 정보를 테이블의 형태로 저장하며 하나의 노드가 테이블의 한 줄이 되도록 저장이 된다. 또한 노드의 용량수준을 나타내는 current.dose, 현재의 상태('A1', 'A2', 등등)를 나타내는 current.state, 그리고 현재의 상태에 투입된 환자수를 나타내는 current.n이 나타나 있으며 각 노드마다 parent.ID를 설정해 놓아 트리의 연결상태에 대한 정보를 제공하고 있다. 이는 MTD를 나타내는 모든 마지막 노드로부터 MTD가 되기까지의 과정을 역추적 할 수 있는 알고리즘에 유용하게 쓰인다. 또한 주어진 용량독성관계를 이용하여 각 노드의 독성확률을 계산하여 이를 MTD 정확분포계산에 사용할 수 있어야 한다. TERAplusB에서는 이를 모두 구현

하여 A+B TER에서 주어진 용량수준과 용량독성반응에 따라 MTD의 정확한 분포를 계산할 수 있도록 하였다.

트리의 깊이(depth)는 임상시험에 소요되는 시간을 나타내는 유용한 정보이므로 current.time으로 제공하고 있다. 각 노드마다 투입된 환자 수, 상태가 결정되어 있으므로 용량수준에 따른 독성 확률이 주어지면 각 노드의 확률을 계산할 수 있게 된다. 이 확률은 각 MTD의 정확한 분포를 계산하는데 유용하게 쓰이는 값으로 테이블에 함께 제공된다. 이러한 트리구조를 테이블로 저장한 정보는 tot.list의 데이터 프레임형태로 제공된다.

표 1은 용량수준이 ('D1', 'D2'), 독성 확률이 용량수준 'D1'에서는 0.2, 'D2'에서는 0.8일 때의 tot.list 결과이다. 여기에서 가능한 MTD는 D0, D1, 그리고 D2로 D0는 가장 낮은 수준의 용량을 의미한다. 이와 같이 용량수준이 2개인 경우도 노드가 33개나 되는 거대한 트리구조가 되며 이 중 current.state 가 "Final"인 마지막 노드는 13개이다. 각 마지막 노드로부터 MTD가 나타나기까지의 행보를 거꾸로 역추적하여 MTD의 정확 분포를 계산할 수 있다.

예를 들어 노드 ID 8는 current.state가 "Final"이고 MTD가 D1로 결정되는 마지막 노드로 node 1 -> node 4 -> node 7 -> node 8을 거쳐서 node 8에 이르게 된다. 즉, D1에서 A명으로 임상시험을 한 결과 C명 미만의 DLT를 나타내어(node 1) 용량을 D2 레벨로 올려서 다시 A명을 투입, 임상시험을 하게 된다. 이번에는 C명 이상 D명 미만의 DLT를 나타내어(node 4) 용량 D2레벨에서 B명을 추가로 임상시험을 한다. A+B명 중 E명 이상의 DLT를 보여(node 7) 용량 D1을



<그림 3> A+B TER 시험의 모든 가능한 상태를 나타내는 트리구조

<표 1> 용량수준 ("D1", "D2"), 독성확률 (0.2, 0.8)에서의 tot.list

ID	parent.ID	current.time	current.dose	current.state	current.n	MTD	Prob.tot
0		0	D0		0		1
1	0	1	D1	A1	3		0.512
2	1	2	D2	A1	3		0.008
3	2	3	D2	Final	0	D2	1
4	1	2	D2	A2	3		0.096
5	4	3	D2	B1	3		0.104
6	5	4	D2	Final	0	D2	1
7	4	3	D2	B2	3		0.896
8	7	4	D2	Final	0	D1	1
9	1	2	D2	A3	3		0.896
10	9	3	D1	B1	3		0.896
11	10	4	D2	A1	3		0.008
12	11	5	D2	Final	0	D2	1
13	10	4	D2	A2	3		0.096
14	13	5	D2	Final	0	D2	1
15	10	4	D2	A3	3		0.896
16	15	5	D1	Final	0	D1	1
17	9	3	D1	B2	3		0.104
18	17	4	D1	Final	0	D0	1
19	0	1	D1	A2	3		0.384
20	19	2	D1	B1	3		0.896
21	20	3	D2	A1	3		0.008
22	21	4	D2	Final	0	D2	1
23	20	3	D2	A2	3		0.096
24	23	4	D2	B1	3		0.104
25	24	5	D2	Final	0	D2	1
26	23	4	D2	B2	3		0.896
27	26	5	D2	Final	0	D1	1
28	20	3	D2	A3	3		0.896
29	28	4	D1	Final	0	D1	1
30	19	2	D1	B2	3		0.104
31	30	3	D1	Final	0	0	1
32	0	1	D1	A3	3		0.104
33	32	2	D0	Final	0	D0	1

MTD로 결정하게 된다 (node 8). 이와같이 parent.ID의 정보를 이용하여 모든 과정을 역추적 할 수 있게 된다.

4. 모의실험 결과의 비교

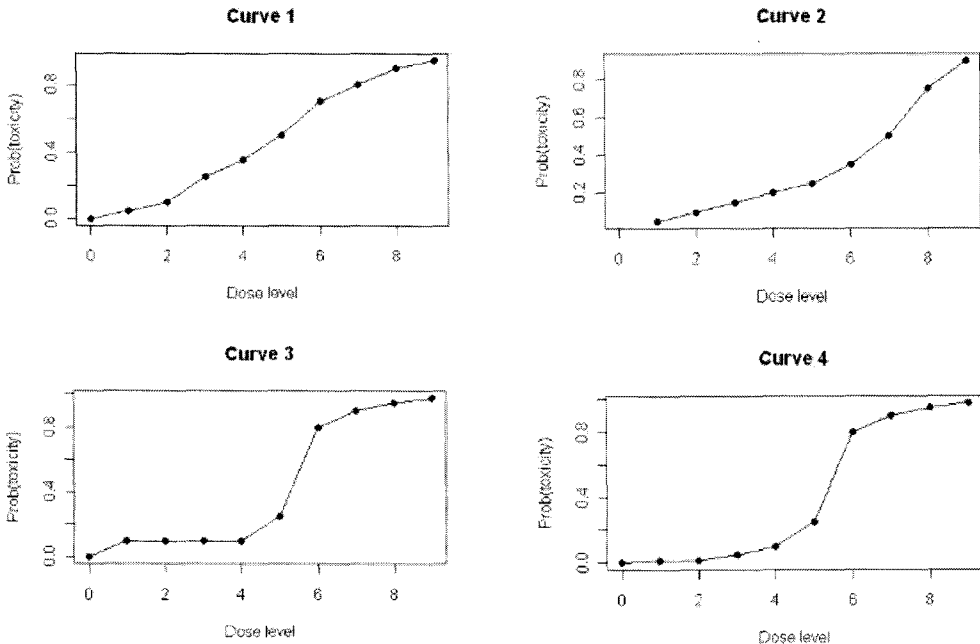
표 2, 3, 4, 5는 그림 4의 4가지 용량 독성 반응곡선에 따른 MTD의 정확분포와 기대 피험자수와 기대 시간, 그리고 기대독성확률을 TERaplusB를 이용하여 구한 결과이다. 용량수준은 9개로 설정하고 시험설계로는 3+3, 3+2, 2+3, 2+2, 1+1, 1+2, 그리고 1+3의 7가지를 고려하였다. 위의 7가지 설계를 고려한 이유는 3+3, 4+4 등의 많은 피험자를 이용하는 임상시험에 대한 고찰은 많은 연구에서 제시되어 있었으나(Ting, 2006) 항암제를 위한 소수 피험자를 이용한 설계는 대부분의 연구에서 고려하지 않아왔다. 본 연구에서는 실제 약효가 나타나지 않는 낮은 용량에서 가능한 적은 환자를 투여하는 설계를 위하여 A명은 1명 또는 2명을 고려하였다. 또한 추가로 참가하는 B명은 같은 용량에서 시험한 A명의 결과를 검증하기 위한 목적이므로 A 이상 3이하의 숫자를 고려하게 되었다.

기대독성확률이 33%정도일 것이라고 기대했던 3+3 설계의 기대독성확률은 16~20%정도로 나타난다. A+B

의 설계인 3+3, 3+2, 2+3, 2+2의 설계는 비슷한 기대피험자수를 나타내고 있으나 이 중 2+3, 2+2로 갈수록 기대독성확률이 커지며 기대시간 또한 길어지고 있다. 그러므로 A+B의 설계 중에서는 3+3의 설계가 가장 이상적임을 알 수 있다. 1+B의 설계에서는 B가 커짐에 따라 기대 피험자 수는 약간 증가하나 기대시간과 기대독성확률이 작아짐을 알 수 있다.

5. 결론

본 연구에서는 고전적이지만 항암제의 1상 임상시험에 많이 사용되고 있는 적응설계의 하나인 A+B TER 설계를 여러 각도에서 살펴볼 수 있는 알고리즘을 개발, 이를 편리하게 사용할 수 있도록 R의 라이브러리 형태로 개발하였다. 개발된 TERaplusB 라이브러리는 R의 저장소(repository)인 CRAN(<http://cran.r-project.org>)에 등재되어 누구나 손쉽게 설치하여 사용할 수 있게 되어 있다. 이 라이브러리의 개발로 다양한 용량독성관계에 대하여 여러 가지 A+B 설계에 대하여 실제 임상시험 전에 성질들을 파악하여 최적의 계획을 수립하여 위험에 노출시키는 피험자수를 가능한 한 적게 하면서 빠른 시간 내에 원하는 MTD를 얻을 수 있도록 하는 임상시험설계에 큰 도움을 줄 수 있다



<그림 4> 다양한 용량 독성 곡선들

<표 2> Curve1 의 용량 독성 곡선을 따르는 경우

Dose level	Prob (Toxicity)	3+3	3+2	2+3	2+2	1+1	1+2	1+3
D0		0.0300	0.0228	0.0033	0.0028	0.0548	0.0502	0.0507
D1	0.05	0.0980	0.0705	0.0075	0.0033	0.0309	0.0118	0.0160
D2	0.10	0.3274	0.2703	0.0862	0.0439	0.1365	0.0774	0.1050
D3	0.25	0.3425	0.3448	0.2017	0.1371	0.2410	0.1476	0.1945
D4	0.35	0.1708	0.2271	0.3484	0.2749	0.3475	0.2622	0.3079
D5	0.50	0.0304	0.0613	0.2917	0.3576	0.3600	0.2988	0.2502
D6	0.70	0.0010	0.0033	0.0573	0.1530	0.1898	0.1221	0.0665
D7	0.80	0.0000	0.0000	0.0038	0.0263	0.0643	0.0277	0.0088
D8	0.90	0.0000	0.0000	0.0001	0.0013	0.0101	0.0016	0.0001
D9	0.95	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0009	0.0006	0.0003
기대 피험자수		15.87	15.47	17.01	15.67	11.02	10.06	10.97
기대시간		5.29	5.67	7.46	7.84	10.58	8.08	7.33
기대독성확률		0.2051	0.2345	0.3716	0.4443	0.6045	0.4169	0.3653

<표 3> Curve2 의 용량독성 곡선을 따르는 경우

Dose level	Prob (Toxicity)	3+3	3+2	2+3	2+2	1+1	1+2	1+3
D0		0.0300	0.0228	0.0033	0.0028	0.0548	0.0502	0.0507
D1	0.05	0.0796	0.0575	0.0066	0.0030	0.0223	0.0109	0.0134
D2	0.10	0.1530	0.1197	0.0218	0.0125	0.0560	0.0251	0.0317
D3	0.15	0.2042	0.1751	0.0481	0.0302	0.0901	0.0447	0.0570
D4	0.20	0.2158	0.2066	0.0867	0.0574	0.1335	0.0705	0.0924
D5	0.25	0.1961	0.2220	0.1862	0.1255	0.2146	0.1369	0.1773
D6	0.35	0.1035	0.1542	0.3284	0.2634	0.3213	0.2497	0.2921
D7	0.50	0.0175	0.0408	0.2677	0.3733	0.3541	0.3142	0.2478
D8	0.75	0.0004	0.0014	0.0513	0.1247	0.1464	0.0702	0.0199
D9	0.90	0.0000	0.0000	0.0000	0.0072	0.0276	0.0276	0.0179
기대 피험자수		19.47	19.39	21.61	20.08	13.23	12.10	13.18
기대시간		6.49	7.09	9.55	10.04	12.78	9.96	9.23
기대독성확률		0.1931	0.2183	0.3620	0.4288	0.5551	0.4002	0.3501

<표 4> Curve3 의 용량독성 곡선을 따르는 경우

Dose level	Prob (Toxicity)	3+3	3+2	2+3	2+2	1+1	1+2	1+3
D0		0.0994	0.0780	0.0153	0.0119	0.1090	0.1009	0.1025
D1	0.10	0.0701	0.0523	0.0071	0.0037	0.0171	0.0098	0.0112
D2	0.10	0.0682	0.0534	0.0070	0.0052	0.0242	0.0097	0.0111
D3	0.10	0.0819	0.0646	0.0081	0.0056	0.0350	0.0109	0.0146
D4	0.10	0.3596	0.3100	0.1299	0.0605	0.1962	0.0946	0.1536
D5	0.25	0.3087	0.4224	0.7796	0.6717	0.6447	0.6532	0.6545
D6	0.80	0.0121	0.0193	0.0524	0.2337	0.2435	0.1122	0.0501
D7	0.90	0.0000	0.0000	0.0006	0.0077	0.0390	0.0084	0.0022
D8	0.95	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0032	0.0002	0.0000
D9	0.98	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000
기대 피험자수		18.89	18.66	18.38	16.50	10.22	9.63	10.78
기대시간		6.30	6.77	8.21	8.25	9.91	7.96	7.62
기대독성확률		0.1608	0.1834	0.2565	0.3738	0.4731	0.3041	0.2505

<표 5> Curve4 의 용량독성 곡선을 따르는 경우

Dose level	Prob (Toxicity)	3+3	3+2	2+3	2+2	1+1	1+2	1+3
D0		0.0012	0.0009	0.0001	0.0001	0.0101	0.0100	0.0100
D1	0.01	0.0011	0.0007	0.0000	0.0000	0.0006	0.0001	0.0001
D2	0.01	0.0230	0.0158	0.0008	0.0003	0.0076	0.0027	0.0032
D3	0.05	0.0994	0.0718	0.0075	0.0036	0.0363	0.0123	0.0166
D4	0.10	0.4635	0.3765	0.1339	0.0620	0.2226	0.1062	0.1732
D5	0.25	0.3963	0.5109	0.8031	0.6870	0.7293	0.7330	0.7378
D6	0.80	0.0155	0.0233	0.0540	0.2390	0.2756	0.1259	0.0565
D7	0.90	0.0000	0.0000	0.0006	0.0078	0.0442	0.0095	0.0025
D8	0.95	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0036	0.0002	0.0000
D9	0.98	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001	0.0000
기대 피험자수		21.18	20.42	17.56	15.95	11.09	10.34	11.54
기대시간		7.06	7.27	7.98	7.98	10.76	8.61	8.26
기대독성확률		0.1633	0.1880	0.2583	0.3765	0.4750	0.3071	0.2527

참고문헌

- [1] 강승호 (2002). “1상 임상시험에서 수정된 CRM에 대한 연구”, 「응용통계연구」, 15권 2호, pp323-336.
- [2] 김동욱, 김순경 (2009). “제 1상 임상시험의 SM, CRM, ATD에서 결정된 MTD의 정확성과 안전성 비교”, 「한국통계학회 논문집」, 16권 1호, pp51-65.
- [3] Ahn, C. (1998). “An evaluation of phase I cancer clinical trial designs”, *Statistics in medicine*, Vol. 17, pp1537-1549.
- [4] Chow S-C., and Chang M. (2007). *Adaptive Design Methods in Clinical Trials*, Chapman and Hall /CRC.
- [5] Dragalin, V., and Fedorov, V.(2006). “Adaptive designs for dose-finding based on efficacy-toxicity response”, *Journal of Statistical Planning and Inference*, Vol. 136, pp1800-1823.
- [6] Edler, L.(1990). “Statistical Requirements of Phase I Studies”, *Onkologie*, Vol. 13, pp90-95.
- [7] Gezmi, M., and Flourmoy, N. (2006). “Group up-and-down designs for dose-finding”, *Journal of Statistical Planning and Inference*, Vol. 136, pp1749-1764.
- [8] Ivanova, A. and Wang, K. (2006). “Bivariate isotonic design for dose-finding with ordered groups”, *Statistics in medicine*, Vol. 25, pp2018-2026.
- [9] Kang, S-H., Ahn, C. (2001). “The expected toxicity rate at the maximum tolerated dose in the standard phase I cancer clinical trial design”, *Drug Information Journal*, Vol. 35, pp1189-1199.
- [10] Lin Y., and Shih, W. J.(2001). “Statistical properties of the traditional algorithm-based designs for phase I cancer clinical trials”, *Biostatistics*, Vol. 2 No.2, pp203-215.
- [11] Mahajan, R., and Gupta, K. (2011). “Adaptive design clinical trials : Methodology, challenges and prospect”, *Indian Journal of Pharmacology*, Vol. 42 No.4 pp 201-207.
- [12] 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 national Cancer Institute*, Vol.89 No. 15, pp1138-1147.
- [13] Storer, B. E.(1989). “Design and Analysis of Phase I Clinical Trials”, *Biometrics*, Vol. 45, pp925-937.
- [14] Ting, N. (2006). *Dose findings in drug development*, Springer NY
- [15] Tourneau, C. L, Lee, J. J. and siu L. L.(2009). “Dose Escalation Methods in Phase I cancer Clinical Trials”, *Journal of National Cancer Institute*, Vol. 101 No.10, pp708-720.

2011년 5월 13일 접수, 2011년 6월 11일 수정, 2011년 6월 15일 채택