

# Maximum tolerated dose estimation using continual reassessment method in Phase I Clinical Trial

Dohee Kwon<sup>a</sup> · Dongjae Kim<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>Department of Biomedicine · Health Science, The Catholic University of Korea

(Received August 22, 2019; Revised September 23, 2019; Accepted September 28, 2019)

---

## Abstract

The purpose of a Phase I Clinical Trial is to determine the maximum tolerated dose (MTD). MTD is important because it affects subsequent clinical trials; however, the existing method has a problem due to an inadequate dose allocated to patients. In this paper, an MTD estimation method is proposed to complement the problems of the existing MTD estimation method. The suggested method applies the initial acceleration step to the modified continual reassessment method. Monte Carlo Simulation Study is adapted to compare a suggested MTD estimation method with the standard design and the modified continual reassessment method.

Keywords: Phase 1 Clinical Trial, maximum tolerated dose, modified continual reassessment method

---

## 1. 서론

신약개발 과정에서 동물을 대상으로 하는 전임상연구(preclinical study)와 사람을 대상으로 하는 임상시험을 통해 약의 안전성과 효능을 검증한다. 제1상 임상시험은 투약용량 발견 시험(Dose Finding Study)이라고도 불리며 최대허용용량(maximum tolerated dose; MTD)을 추정하는 것을 목표로 한다. 내약용량 범위가 충분히 확보되지 못하면 이후의 임상시험에서 약효를 테스트할 수 있는 용량이 제한적일 수 있기 때문에 매우 중요한 단계이다. MTD는 일반적으로 목표로 정한 독성 반응을 초과하지 않는 복용량으로 정의된다 (Chevret, 1993). MTD를 잘못 결정하면 많은 환자가 과도한 독성 반응을 일으킬 수 있다. 또한, 낮은 독성 및 무시할 수 있는 효능을 가진 용량을 MTD로 결정하면 약의 효능이 축소되어 신약의 시판 허가를 받을 수 없게 될 뿐만 아니라 막대한 자원이 낭비될 수 있다.

MTD를 구하는 방법은 크게 비모수적 방법과 모수적 방법으로 나뉜다. 비모수적 방법으로는 Dixon과 Mood (1948)이 제안한 DM 방법과 Storer (1989)와 Korn 등 (1994)이 제안한 standard method (SM) 방법이 대표적이다. DM 방법은 단순 UP-DOWN 방법으로 단순하다는 장점이 있으나 MTD를 명확하게 제시하지 못하는 단점이 존재한다. SM 방법은 표준방법으로 목표독성률이 33%이며 피험자 3명을 동일 용량에 할당하는 SM3 방법을 가장 많이 사용하고 있다. 하지만 단순 알고리즘 접근 방식은 가장 최근 환자의 실험 결과에 기초하여 다음 용량을 결정하기 때문에 환자의 순서에 따라 추정된 MTD가 달

---

<sup>1</sup>Corresponding author: Department of Biomedicine · Health Science, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea. E-mail: [djkim@catholic.ac.kr](mailto:djkim@catholic.ac.kr)

라질 수 있는 문제가 제기되었다. 이에 모델을 기반으로 하는 모수적 방법이 개발되었으며, O'Quigley 등 (1990)이 제안한 연속재평가방법(continual reassessment method; CRM)이 대표적이다.

CRM 방법은 MTD 추정법에 모형중심 베이지안 방법을 적용한 것으로 한 명의 피험자씩 실험이 진행된다. 특정 모수에 대한 사전 용량-독성 함수와 목표 독성률을 설정하고 최초의 피험자에게 사전 용량-독성 함수를 통해 결정된 용량수준을 투여한다. 이후 실험을 통해 얻어진 데이터에 따라 다음 피험자에게 투여할 용량이 결정된다. 하지만 최초의 용량수준이 연구자가 임의로 결정한 사전 용량-독성 함수에 의해 결정되기 때문에 불확실성이 크고 용량수준의 증가/감소에 아무런 제약조건이 없어 피험자가 높은 독성에 노출될 위험이 존재한다. 또한 한 번에 한 명의 피험자에게 실험을 진행하기 때문에 실험에 긴 시간이 소요된다는 단점이 있다. 이런 단점을 보완하기 위하여 Faries (1994)와 O'Quigley와 Shen (1996)이 수정된 연속재평가방법(modified CRM; MCRM)을 제안하였다. MCRM 방법은 3명의 피험자를 한 군으로 묶어 실험을 진행한다. 최초의 피험자 군에게 가장 낮은 용량수준을 투여하고 용량 수준의 증가/감소에도 제약이 생겨 한 번에 한 용량수준만큼만 변화할 수 있다. 위와 같은 변화를 통해 불확실성은 줄이고 안전성은 높였지만 치료 효과가 낮은 용량에 많은 피험자가 배정되고, 매번 다음 대상자에게 투여할 용량을 계산해야 하므로 복잡하며 소요시간이 오래 걸린다는 문제점이 지적되어왔다.

이를 해결하기 위하여 본 논문에서는 MCRM 방법에 초기 가속화 단계를 적용한 새로운 MTD 추정법을 제안하고자 한다. 1단계 초기 가속화 단계에서 1명의 피험자를 대상으로 실험을 진행하고 독성반응이 나타나지 않으면 피험자에게 한 단계 증가시킨 용량수준을 투여한다. 만약 독성반응이 나타나면 그때 2단계인 MCRM 방법을 3명의 피험자에게 적용하는 것이다. 따라서 새로운 방법은 낮은 용량 수준에 상대적으로 많은 피험자가 할당되는 MCRM의 단점을 보완할 뿐만 아니라 환자군의 순서에 따라 잘못된 MTD 추정이 이루어질 수 있는 SM3의 단점을 보완할 수 있을 것으로 예상된다. 2절에서는 제안하는 ACRM 방법에 대해 자세히 기술하고 3절에서는 제안하는 방법과 SM3, MCRM 방법의 성능 비교를 위해 모의실험을 실시하였다.

## 2. 제안한 ACRM 방법

제안하는 가속화 연속재평가방법(accelerated CRM; ACRM)은 초기 가속화 단계인 1단계와 기존 MCRM 방법을 적용하는 2단계로 나뉜다. 1단계에서는 1명의 피험자를 대상으로 실험을 진행하고 2단계에서는 3명의 피험자를 하나의 군으로 묶어 실험을 진행한다. 실험에 사용될 용량수준을  $x_i$  ( $i = 1, \dots, k$ ), ( $x_1 < x_2 < \dots < x_k$ )이라 하자.  $x_{(j)}$ 는  $j$ 번째 피험자 군에 투여된 용량수준으로 이때  $j$ 는 사전에 정한 총 피험자 수를 초과하지 않는 선에서 최대한 근접할 때까지 증가한다. 최초의 피험자는 가장 낮은 용량수준에 할당되며 이후로는  $j - 1$ 번째 피험자의 실험 결과로  $j$ 번째 피험자의 할당 용량수준이 결정된다. 또한,  $j$ 번째 피험자 군에 할당된 피험자 수를  $m_j$ 라 정의한다. 만약,  $j$ 번째 피험자 군이 1단계 방법에 적용됐으면  $m_j = 1$ 이고 2단계 방법에 적용됐으면  $m_j = 3$ 이 된다.  $Y_j$ 를  $j$ 번째 피험자 군에 대한 확률벡터라고 하자. 1단계에서 관측된  $j$ 번째 피험자 군에 대한 확률벡터는  $Y_j = (Y_{j1})$ 이고 2단계에서 관측된  $j$ 번째 피험자 군에 대한 확률벡터는  $Y_j = (Y_{j1}, Y_{j2}, Y_{j3})$ 이 된다.  $Y_{j1}, Y_{j2}, Y_{j3}$ 는 각각 이산형 확률변수로 독성 반응일 때 1, 아닐 때 0의 값을 취한다.

목표독성확률  $\theta$ 는 최대허용용량에서 독성이 일어날 확률로 임상적 판단에 의해 결정되며 일반적으로 20-33% 사이의 값으로 설정한다. 용량-독성 함수  $\Psi(x_i, a)$ 는 용량수준에 따른 독성률을 나타내는 용량-독성 곡선의 모형으로 용량수준에 따라 독성률이 단조 증가하는 S자 형태를 띄며  $\Psi(\text{MTD}, a) = \theta$ 와 같은 관계를 갖는다. 이때  $\Psi(x_i, a)$ 는 모수  $a$ 가 커질수록 용량수준  $x_i$ 에 따른 독성률이 급격하게 증가한다. 모수  $a$ 에 대한 사전분포는 CRM 방법에서 가장 많이 사용되는 지수분포  $g(a) = \exp(-a)$ , ( $0 \leq a < \infty$ )를 사용한다. 1단계와 2단계 모두 한 번에 하나의 용량수준만큼만 용량 상승 또는 용량 감

소가 가능하도록 제한되며 ACRM 방법의 MTD 추정 알고리즘은 아래와 같다.

▶ 1단계

- 1) 최초의 피험자에게 가장 낮은 용량수준  $x_1$ 을 투여한다.
- 2) 독성반응이 나타나지 않으면 한 단계 높은 용량수준  $x_{i+1}$ 을 다음 피험자에게 투여하고 독성반응이 나타날 때까지 반복한다.
- 3) 독성반응이 나타나면 1단계를 종료하고 2단계로 넘어간다. 단, 가장 높은 용량수준에 도달했음에도 독성반응이 나타나지 않으면 MTD 추정이 불가능하다.

▶ 2단계

- 4) 1단계에서 독성반응이 나타난 용량수준보다 한 단계 낮은 용량수준을 3명의 피험자로 이루어진 피험자 군에 투여한다. 만약 1단계 실험결과 가장 낮은 용량인  $x_1$ 에서 독성반응이 나타났다면 2단계에서 한 번 더  $x_1$ 을 3명의 피험자에게 투여한다.
- 5) 관측치  $(Y_1, \dots, Y_j)$ 에 대한 가능도함수는

$$L(a; y_1, \dots, y_j) = \prod_{p=1}^j \frac{m_p!}{y_p!(m_p - y_p)!} \Psi(x_{(p)}, a)^{y_p} (1 - (\Psi(x_{(p)}, a)))^{m_p - y_p}, \quad y_p = \sum_{l=1}^{m_p} y_{il}$$

이다.

- 6) 가능도함수와 사전분포를 이용해 구한 모수  $a$ 에 대한 사후분포는

$$f(a, y_1, y_2, \dots, y_j) = \frac{g(a)L(a; y_1, \dots, y_j)}{\int_0^\infty g(u)L(u; y_1, \dots, y_j)du}$$

이고, 사후분포의 평균  $\mu_{j+1} = \int_0^\infty af(a, y_1, y_2, \dots, y_j)da$ 를  $a$ 의 추정값으로 정한다.

- 7) 목표독성확률  $\theta$ 에 대한 최적의 용량수준  $x_{j+1}^w$ 은

$$x_{j+1}^w = \min_{1 \leq i \leq k} \left\{ x_i \mid \left( x_i - \Psi_{a=\mu_{j+1}}^{-1}(\theta) \right)^2 \right\}$$

이다. 여기서  $\Psi^{-1}$ 은  $\Psi(x_j, a)$ 의 역함수이다. 만약  $x_{j+1}^w = x_{(j)}$ 이면  $x_{(j)}$ 을  $x_{(j+1)}$ 로,  $x_{j+1}^w > x_{(j)}$ 이면  $x_{(j)}$ 보다 한 단계 바로 위 용량수준을  $x_{(j+1)}$ 로,  $x_{j+1}^w < x_{(j)}$ 이면  $x_{(j)}$ 보다 한 단계 바로 아래 용량수준을  $x_{(j+1)}$ 로 정한다.

- 8) 임상시험에 사용된 총 피험자수가 21명을 넘지 않는 선에서 5)-7)을 반복하여 마지막에 찾은 용량수준을 MTD로 결정한다.

### 3. 모의실험 계획 및 결과

ACRM 방법과 기존 방법과의 성능을 비교하기 위해 모의실험을 실시하였다. 시나리오는 Park과 Song (1999)과 Ahn (1998)의 용량-독성 곡선을 참고하여 8단계의 용량수준을 가진 8가지 독성 비율로 결정하였다. Table 3.1은 모의실험에서 사용한 8가지 독성 시나리오를 보여준다. 시나리오 1은 목표로 하는 독성률 0.33을 중심으로 용량수준이 비교적 균일하게 분포하는 경우이고, 시나리오 2, 3, 4, 5, 6은 독성률이 낮았다가 특정 용량수준에서 급격히 증가하는 경우, 시나리오 7, 8은 처음 용량수준부터 이미 높은 독성률을 보이는 경우이다.

**Table 3.1.** The dose-toxicity probability

Dose level	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
1	0.05	0.02	0.01	0.01	0.01	0.05	0.22	0.15
2	0.10	0.04	0.01	0.03	0.02	0.25	0.32	0.25
3	0.25	0.33	0.05	0.05	0.03	0.50	0.41	0.35
4	0.35	0.67	0.10	0.32	0.04	0.60	0.48	0.45
5	0.50	0.80	0.25	0.55	0.15	0.70	0.54	0.55
6	0.70	0.85	0.80	0.75	0.33	0.80	0.69	0.65
7	0.80	0.90	0.90	0.82	0.50	0.90	0.80	0.75
8	0.90	0.93	0.95	0.95	0.65	0.95	0.89	0.85

**Table 3.2.** The initial toxicity probability

Dose level	Skeleton1	Skeleton2	Skeleton3	Skeleton4
1	0.05	0.01	0.22	0.15
2	0.10	0.02	0.32	0.25
3	0.25	0.03	0.41	0.35
4	0.35	0.04	0.48	0.45
5	0.50	0.15	0.54	0.55
6	0.70	0.33	0.69	0.65
7	0.80	0.50	0.80	0.75
8	0.90	0.65	0.89	0.85

초기 독성률(initial toxicity probability)은 임상시험이 이루어지기 전에 임상적 근거를 바탕으로 정해지는 것으로 용량수준에 따른 독성률을 나타낸다. 초기 독성률이 실제 독성률과 다를 경우 MTD 추정 에 영향을 미치는지 조사하고자 초기 독성률을 기존 시나리오 중 서로 다른 분포를 나타내는 시나리오 1, 5, 7, 8로 결정하고 Table 3.2에 Skeleton1, Skeleton2, Skeleton3, Skeleton4로 표기하였다.

모의실험에서 용량수준의 독성 분포는 각 용량수준에 몇 명의 피험자가 배정되는지에 따라 SAS의 RANBIN 함수를 사용하여 이항분포난수를 생성하였다. SM3 방법의 경우  $\text{Bin}(3, p_{ij})$ 을 사용하였고 MCRM 방법은  $\text{Bin}(3, p_{ij})$ , ACRM 방법은  $\text{Bin}(1, p_{ij})$ 와  $\text{Bin}(3, p_{ij})$ 을 이용하여 난수를 생성하였다. 1상 임상시험에서 보통 20명 내외의 피험자를 대상으로 실험을 실시하기 때문에 21명을 MCRM 방법의 표본수로 정하였다. ACRM 방법의 경우 표본수가 3의 배수로 결정되지 않을 수 있어 21명을 초과하지 않는 선에서 최대한 근접하도록 실험을 설계하였다.

본 논문에서는 MCRM 방법과 ACRM 방법의 용량-독성 함수로 hyperbolic tangent 함수를 사용하였다 (Kang, 2002).

$$\Psi(x_i, a) = \left( \frac{\tanh(x_i) + 1}{2} \right)^a.$$

목표독성률은 0.33으로 결정하고 각 모의실험은 10,000번 반복 시행하였다.

Tables 3.3-3.6는 용량수준별 MTD 추정 비율과 피험자 수를 나타낸 결과이다. 각 시나리오마다 첫 행에 실제 독성률을 표기하였고 각 방법 별로 추정된 MTD 비율과 해당 용량수준에 할당된 피험자의 비율을 나타내었다. 시나리오별 실제 MTD는 독성률이 목표독성률인 0.33에 가장 가까운 용량수준이다. None은 실험으로 MTD 추정이 불가능한 경우이다. 그리고 마지막 두 열은 각각 독성반응을 보인 평균 피험자 수와 실험에 사용된 평균 피험자 수를 나타낸다. SM3 방법은 Stopping rule에 따라 표본 수가 달라지므로 실험에 사용된 표본 수의 평균값을 제시하였다. 초기 독성률에 따른 실험 결과를 차례대로

**Table 3.3.** Simulation study comparing the SM3, MCRM, and ACRM(S1, S2)

Recommendation percentage at dose level ( $\theta = 0.33$ )											
Dose	1	2	3	4	5	6	7	8	None	toxi	cohort
Scenario1	0.05	0.10	0.25	0.35	0.50	0.70	0.80	0.90			
SM3	9.69	36.09	32.91	17.72	3.47	0.11	0.00	0.00	262	2.82	
<i>p</i> (%)	23.46	26.12	26.90	16.46	6.15	0.89	0.02	0.00			14.32
MCRM1	0.02	1.55	29.83	47.24	20.59	0.77	0.00	0.00	0	5.31	
<i>p</i> (%)	14.53	17.04	28.89	27.81	11.43	0.30	0.00	0.00			21.00
ACRM1	0.03	2.10	30.45	45.71	21.05	0.66	0.00	0.00	17	6.11	
<i>p</i> (%)	7.76	12.08	28.34	31.65	16.60	3.05	0.47	0.06			20.03
MCRM2	0.29	3.45	8.63	33.99	49.44	4.17	0.03	0.00	0	6.12	
<i>p</i> (%)	14.58	15.49	18.60	25.61	23.61	2.07	0.04	0.00			21.00
ACRM2	0.45	4.38	11.53	37.57	43.18	2.87	0.01	0.00	17	6.84	
<i>p</i> (%)	7.44	12.81	17.42	27.51	28.63	5.53	0.59	0.06			20.03
MCRM3	0.04	3.39	25.96	38.44	29.47	2.70	0.00	0.00	0	5.60	
<i>p</i> (%)	16.84	17.26	22.63	23.77	17.87	1.63	0.00	0.00			21.00
ACRM3	0.11	5.49	29.94	39.07	23.80	1.59	0.00	0.00	17	6.12	
<i>p</i> (%)	7.89	14.76	26.26	28.37	18.58	3.61	0.47	0.06			20.03
MCRM4	0.03	2.60	25.17	45.67	23.92	2.59	0.02	0.00	0	5.44	
<i>p</i> (%)	14.64	18.04	26.08	26.89	12.90	1.43	0.03	0.00			21.00
ACRM4	0.09	3.74	29.39	46.63	18.84	1.31	0.00	0.00	17	6.07	
<i>p</i> (%)	7.85	14.32	27.15	30.06	16.54	3.55	0.47	0.06			20.03
Scenario2	0.02	0.04	0.33	0.67	0.80	0.85	0.90	0.93			
SM3	1.79	55.63	40.73	1.80	0.04	0.01	0.00	0.00	44	2.69	
<i>p</i> (%)	25.59	26.91	34.42	12.59	0.47	0.01	0.00	0.00			12.37
MCRM1	0.00	3.99	75.99	19.65	0.37	0.00	0.00	0.00	0	4.08	
<i>p</i> (%)	14.32	16.62	41.87	25.21	1.99	0.00	0.00	0.00			21.00
ACRM1	0.00	7.96	78.60	13.36	0.08	0.00	0.00	0.00	0	7.20	
<i>p</i> (%)	6.01	14.89	55.56	21.02	2.18	0.31	0.04	0.00			19.90
MCRM2	3.55	25.84	41.48	25.10	3.99	0.04	0.00	0.00	0	7.96	
<i>p</i> (%)	14.45	19.22	25.37	32.74	8.12	0.09	0.00	0.00			21.00
ACRM2	3.70	28.47	42.26	24.92	0.63	0.02	0.00	0.00	0	7.50	
<i>p</i> (%)	7.16	22.45	37.65	28.23	4.08	0.40	0.04	0.00			19.90
MCRM3	0.02	18.30	64.69	16.29	0.69	0.01	0.00	0.00	0	7.10	
<i>p</i> (%)	15.21	19.76	33.97	25.51	5.51	0.03	0.00	0.00			21.00
ACRM3	0.05	18.03	66.71	14.78	0.42	0.01	0.00	0.00	0	6.79	
<i>p</i> (%)	6.18	22.56	47.72	20.58	2.61	0.31	0.04	0.00			19.90
MCRM4	0.00	10.66	68.99	19.86	0.48	0.01	0.00	0.00	0	7.04	
<i>p</i> (%)	14.33	18.23	38.90	24.70	3.80	0.03	0.00	0.00			21.00
ACRM4	0.00	12.34	73.50	14.07	0.08	0.01	0.00	0.00	0	6.83	
<i>p</i> (%)	6.06	21.14	49.95	20.00	2.50	0.31	0.04	0.00			19.90

*p*(%) = percentage of subjects treated by dose level; None = number of cases where MTD estimation is impossible; toxi = average number of subjects exhibiting toxic reactions; cohort = average number of subjects used in the experiment. SM = standard method; MCRM = modified CRM; ACRM = accelerated CRM; CRM = continual reassessment method.

MCRM1, MCRM2, MCRM3, MCRM4 / ACRM1, ACRM2, ACRM3, ACRM4로 표기하였다. 즉, MCRM1은 Skeleton1을 초기 독성률로 설정한 MCRM 방법의 MTD 추정 결과이다.

시나리오 1에서 실제 MTD 추정 비율은 초기 독성률에 따라 차이를 보였다. Skeleton1을 초기 독성률

**Table 3.4.** Simulation study comparing the SM3, MCRM and ACRM(S3, S4)

Recommendation percentage at dose level ( $\theta = 0.33$ )											
Dose	1	2	3	4	5	6	7	8	None	toxi	cohort
Scenario3	0.01	0.01	0.05	0.10	0.25	0.80	0.90	0.95			
SM3	0.18	2.66	9.13	35.27	52.27	0.48	0.00	0.00	12	2.94	
<i>p</i> (%)	16.50	16.52	18.18	19.37	20.09	9.27	0.08	0.00			18.70
MCRM1	0.00	0.00	0.06	4.66	75.28	19.99	0.01	0.00	0	3.49	
<i>p</i> (%)	14.29	14.31	14.62	17.18	32.26	7.34	0.00	0.00			21.00
ACRM1	0.00	0.00	0.04	6.00	88.12	5.83	0.00	0.00	6	5.35	
<i>p</i> (%)	5.21	5.89	7.66	15.25	52.14	12.99	0.80	0.06			20.33
MCRM2	0.00	0.00	0.00	0.32	59.14	40.17	0.36	0.01	0	4.77	
<i>p</i> (%)	14.29	14.29	14.30	14.54	25.21	16.97	0.41	0.00			21.00
ACRM2	0.00	0.00	0.01	2.08	86.36	11.55	0.00	0.00	6	6.73	
<i>p</i> (%)	5.21	5.89	7.25	10.98	46.14	23.59	0.87	0.06			20.33
MCRM3	0.00	0.00	0.07	2.94	71.98	24.99	0.02	0.00	0	4.60	
<i>p</i> (%)	14.73	14.30	14.38	15.03	25.27	16.26	0.03	0.00			21.00
ACRM3	0.00	0.01	0.31	7.86	74.71	17.10	0.00	0.00	6	5.68	
<i>p</i> (%)	5.21	5.92	7.77	16.21	47.93	16.11	0.80	0.06			20.33
MCRM4	0.00	0.00	0.03	3.93	71.15	24.75	0.14	0.00	0	4.51	
<i>p</i> (%)	14.29	14.32	14.57	16.00	25.20	15.24	0.39	0.00			21.00
ACRM4	0.00	0.00	0.13	8.75	75.32	15.81	0.00	0.00	6	5.64	
<i>p</i> (%)	5.21	5.92	7.71	17.05	47.04	16.21	0.80	0.06			20.33
Scenario4	0.01	0.03	0.05	0.32	0.55	0.75	0.82	0.95			
SM3	0.99	2.64	52.53	38.34	5.42	0.08	0.00	0.00	12	2.73	
<i>p</i> (%)	19.51	20.55	21.32	26.40	11.03	1.18	0.02	0.00			15.82
MCRM1	0.00	0.00	5.61	54.38	38.98	1.03	0.00	0.00	0	5.23	
<i>p</i> (%)	14.29	14.37	16.41	29.92	24.42	0.60	0.00	0.00			21.00
ACRM1	0.00	0.00	8.32	64.24	27.05	0.39	0.00	0.00	4	6.28	
<i>p</i> (%)	5.64	6.33	16.23	42.69	25.25	3.27	0.53	0.06			19.90
MCRM2	0.00	0.09	2.13	22.81	67.66	7.25	0.06	0.00	0	6.10	
<i>p</i> (%)	14.29	14.29	14.58	19.70	32.08	5.00	0.06	0.00			21.00
ACRM2	0.01	0.44	6.20	44.80	47.06	1.49	0.00	0.00	4	7.28	
<i>p</i> (%)	5.63	6.48	13.34	30.57	36.94	6.36	0.61	0.06			19.90
MCRM3	0.00	0.05	9.51	45.33	40.67	4.44	0.00	0.00	0	5.61	
<i>p</i> (%)	14.73	14.34	16.21	24.13	27.07	3.53	0.00	0.00			21.00
ACRM3	0.00	0.20	16.98	53.65	28.29	0.88	0.00	0.00	4	6.32	
<i>p</i> (%)	5.64	6.57	18.53	38.86	25.97	3.84	0.53	0.06			19.90
MCRM4	0.00	0.02	5.86	51.91	38.00	4.18	0.03	0.00	0	5.53	
<i>p</i> (%)	14.30	14.38	16.07	26.90	25.08	3.24	0.04	0.00			21.00
ACRM4	0.00	0.04	9.43	66.83	22.98	0.72	0.00	0.00	4	6.31	
<i>p</i> (%)	5.64	6.48	17.99	40.36	25.22	3.72	0.53	0.06			19.90

*p*(%) = percentage of subjects treated by dose level; None = number of cases where MTD estimation is impossible; toxi = average number of subjects exhibiting toxic reactions; cohort = average number of subjects used in the experiment. SM = standard method; MCRM = modified CRM; ACRM = accelerated CRM; CRM = continual reassessment method.

로 적용했을 때 SM3 < ACRM1 < MCRM1으로 나타났고 그 외에는 SM3, MCRM, ACRM 순으로 실제 MTD 추정 비율이 높았다. 각 용량수준에 할당된 피험자의 비율을 살펴보면 초기독성률에 관계없이 낮은 용량수준(Dose1)에 배정된 피험자의 비율은 ACRM 방법이 가장 낮았으며, 실제 MTD에 배정된

**Table 3.5.** Simulation study comparing the SM3, MCRM and ACRM(S5, S6)

Dose	Recommendation percentage at dose level ( $\theta = 0.33$ )								None	toxi	cohort
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Scenario5	0.01	0.02	0.03	0.04	0.15	0.33	0.5	0.65			
SM3	0.45	1.01	1.76	18.16	44.25	28.63	5.74	0.00	48	2.88	
<i>p</i> (%)	14.24	14.65	14.95	15.15	17.76	15.74	6.54	0.98			21.67
MCRM1	0.00	0.00	0.02	1.16	32.78	61.92	4.12	0.00	0	2.20	
<i>p</i> (%)	14.29	14.34	14.50	15.56	26.01	15.31	0.00	0.00			21.00
ACRM1	0.00	0.00	0.08	2.39	30.56	62.90	4.08	0.00	902	4.51	
<i>p</i> (%)	5.04	5.52	6.47	9.61	27.49	39.00	6.03	0.83			20.07
MCRM2	0.00	0.00	0.00	0.03	9.94	59.19	23.97	6.87	0	2.81	
<i>p</i> (%)	14.29	14.29	14.29	14.32	17.58	19.36	5.86	0.00			21.00
ACRM2	0.00	0.00	0.00	0.04	14.73	62.19	21.86	1.18	902	5.41	
<i>p</i> (%)	5.03	5.52	6.05	8.45	17.43	38.33	17.36	1.84			20.07
MCRM3	0.00	0.00	0.01	0.27	13.92	72.88	12.92	0.00	0	2.61	
<i>p</i> (%)	14.73	14.31	14.37	14.40	18.15	22.09	1.95	0.00			21.00
ACRM3	0.00	0.00	0.01	0.43	22.94	71.69	4.94	0.00	902	4.69	
<i>p</i> (%)	5.04	5.55	6.17	9.45	24.21	41.53	7.22	0.83			20.07
MCRM4	0.00	0.00	0.01	0.43	14.41	60.59	24.56	0.00	0	2.69	
<i>p</i> (%)	14.29	14.34	14.47	14.83	18.78	18.46	4.82	0.00			21.00
ACRM4	0.00	0.00	0.01	0.98	26.71	58.93	13.38	0.00	902	4.71	
<i>p</i> (%)	5.04	5.55	6.43	9.57	24.59	39.08	8.91	0.83			20.07
Scenario6	0.05	0.25	0.5	0.6	0.7	0.80	0.90	0.95			
SM3	39.86	49.76	9.39	0.96	0.02	0.01	0.00	0.00	262	2.68	
<i>p</i> (%)	31.92	40.36	23.58	3.78	0.34	0.01	0.00	0.00			10.52
MCRM1	2.23	42.63	48.95	5.75	0.44	0.00	0.00	0.00	0	7.29	
<i>p</i> (%)	16.85	34.79	39.30	8.29	0.77	0.00	0.00	0.00			21.00
ACRM1	2.75	47.54	45.44	3.90	0.37	0.00	0.00	0.00	0	7.47	
<i>p</i> (%)	12.97	35.79	39.54	9.35	1.94	0.35	0.05	0.00			20.13
MCRM2	15.69	37.91	26.45	16.30	3.61	0.04	0.00	0.00	0	7.90	
<i>p</i> (%)	19.00	27.30	27.72	22.03	3.90	0.05	0.00	0.00			21.00
ACRM2	16.84	42.14	26.11	13.22	1.66	0.03	0.00	0.00	0	7.67	
<i>p</i> (%)	15.53	35.02	27.61	17.52	3.76	0.51	0.05	0.00			20.13
MCRM3	4.23	48.74	38.74	7.39	0.90	0.00	0.00	0.00	0	7.06	
<i>p</i> (%)	19.48	36.76	29.86	11.50	2.37	0.03	0.00	0.00			21.00
ACRM3	5.32	54.61	34.69	4.77	0.61	0.00	0.00	0.00	0	6.96	
<i>p</i> (%)	15.86	41.31	30.95	9.34	2.13	0.36	0.05	0.00			20.13
MCRM4	3.15	46.66	42.23	7.38	0.58	0.00	0.00	0.00	0	7.07	
<i>p</i> (%)	17.23	38.72	33.80	9.04	1.18	0.03	0.00	0.00			21.00
ACRM4	3.92	52.37	39.33	4.04	0.34	0.00	0.00	0.00	0	7.05	
<i>p</i> (%)	13.96	42.40	32.49	8.88	1.86	0.35	0.05	0.00			20.13

*p*(%) = percentage of subjects treated by dose level; None = number of cases where MTD estimation is impossible; toxi = average number of subjects exhibiting toxic reactions; cohort = average number of subjects used in the experiment. SM = standard method; MCRM = modified CRM; ACRM = accelerated CRM; CRM = continual reassessment method.

피험자 비율은 ACRM 방법이 가장 높았다. MTD 추정이 불가능한 경우가 SM3 방법이 262회, ACRM 방법이 17회 발생해 ACRM 방법을 사용했을 때 약 95% 감소했음을 알 수 있다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.82명으로 가장 적게 나타났으며 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법에

**Table 3.6.** Simulation study comparing the SM3, MCRM, and ACRM(S7, S8)

Dose	Recommendation percentage at dose level ( $\theta = 0.33$ )								None	toxi	cohort
	1	2	3	4	5	6	7	8			
Scenario7	0.22	0.32	0.41	0.48	0.54	0.69	0.8	0.89			
SM3	56.46	30.94	10.21	1.96	0.42	0.02	0.00	0.00	3351	2.80	
<i>p</i> (%)	36.00	40.69	17.41	4.90	0.85	0.15	0.00	0.00			10.72
MCRM1	17.29	37.96	34.56	8.61	1.55	0.03	0.00	0.00	0	6.87	
<i>p</i> (%)	29.64	36.49	25.79	6.91	1.16	0.01	0.00	0.00			21.00
ACRM1	15.44	33.75	37.05	10.37	3.31	0.07	0.00	0.00	4	6.89	
<i>p</i> (%)	27.69	26.98	30.98	8.97	4.29	0.89	0.17	0.02			19.88
MCRM2	22.75	25.27	20.21	22.08	9.42	0.27	0.00	0.00	0	7.38	
<i>p</i> (%)	28.76	25.01	24.09	16.70	5.27	0.17	0.00	0.00			21.00
ACRM2	22.75	24.40	18.33	23.28	10.67	0.57	0.00	0.00	4	7.29	
<i>p</i> (%)	24.97	26.22	18.78	20.21	7.90	1.71	0.19	0.02			19.88
MCRM3	20.74	38.90	26.53	9.91	3.73	0.19	0.00	0.00	0	6.64	
<i>p</i> (%)	40.37	29.80	18.94	7.92	2.84	0.12	0.00	0.00			21.00
ACRM3	22.70	35.97	28.57	9.70	2.84	0.21	0.00	0.00	4	6.73	
<i>p</i> (%)	30.83	31.68	23.80	8.78	3.72	0.98	0.17	0.02			19.88
MCRM4	19.91	38.40	29.06	10.38	2.08	0.17	0.00	0.00	0	6.83	
<i>p</i> (%)	31.28	37.18	22.40	7.46	1.57	0.10	0.00	0.00			21.00
ACRM4	20.65	36.09	30.92	9.94	2.30	0.09	0.00	0.00	4	6.77	
<i>p</i> (%)	28.87	33.20	24.10	9.07	3.61	0.95	0.17	0.02			19.88
Scenario8	0.15	0.25	0.35	0.45	0.55	0.65	0.75	0.85			
SM3	41.75	35.11	17.77	4.56	0.77	0.04	0.00	0.00	1862	2.81	
<i>p</i> (%)	31.74	36.42	21.46	8.30	1.80	0.27	0.01	0.00			11.78
MCRM1	4.08	26.13	46.37	19.64	3.71	0.07	0.00	0.00	0	6.24	
<i>p</i> (%)	20.19	32.04	31.09	13.99	2.66	0.03	0.00	0.00			21.00
ACRM1	3.81	22.37	45.90	21.35	6.30	0.26	0.00	0.00	11	6.44	
<i>p</i> (%)	17.37	23.85	34.31	16.21	6.54	1.39	0.29	0.04			19.93
MCRM2	7.87	18.96	22.18	32.63	17.66	0.70	0.00	0.00	0	6.95	
<i>p</i> (%)	20.16	22.09	25.16	22.30	9.92	0.37	0.00	0.00			21.00
ACRM2	8.59	18.29	20.33	33.57	17.66	1.54	0.02	0.00	11	7.29	
<i>p</i> (%)	15.85	23.38	20.10	24.93	12.73	2.58	0.38	0.04			19.93
MCRM3	5.46	28.93	37.20	20.39	7.52	0.50	0.00	0.00	0	6.18	
<i>p</i> (%)	27.54	28.12	23.85	14.10	6.12	0.27	0.00	0.00			21.00
ACRM3	6.90	28.07	37.73	19.76	6.91	0.63	0.00	0.00	11	6.33	
<i>p</i> (%)	19.51	27.72	28.81	15.07	6.94	1.61	0.30	0.04			19.93
MCRM4	5.04	27.52	39.78	22.28	4.98	0.40	0.00	0.00	0	6.24	
<i>p</i> (%)	21.12	33.07	27.36	14.69	3.54	0.22	0.00	0.00			21.00
ACRM4	5.78	26.59	40.30	21.55	5.43	0.34	0.01	0.00	11	6.35	
<i>p</i> (%)	17.96	28.95	29.17	15.52	6.52	1.54	0.30	0.04			19.93

*p*(%) = percentage of subjects treated by dose level; None = number of cases where MTD estimation is impossible; toxi = average number of subjects exhibiting toxic reactions; cohort = average number of subjects used in the experiment. SM = standard method; MCRM = modified CRM; ACRM = accelerated CRM; CRM = continual reassessment method.

서 독성반응을 일으킨 피험자 수가 MCRM 방법보다 많았다.

시나리오 2에서 실제 MTD 추정 비율은 초기 독성률에 관계없이 SM3, MCRM, ACRM 순으로 높았다. 또한 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법을 사용했을 때, 낮은 용량수준(Dose1-2)에 배정된 피



험자 비율이 가장 낮았고 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 가장 높았다. MTD 추정이 불가능한 경우가 SM3 방법에서만 44회 발생하고 나머지 방법에서는 발생하지 않았다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.69명으로 가장 적었으며 Skeleton1을 초기 독성률로 적용했을 때를 제외하고 MCRM 방법이 가장 많았다.

시나리오 3에서 실제 MTD 추정 비율은 초기 독성률에 관계없이 SM3, MCRM, ACRM 순으로 높았다. 또한 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법을 사용했을 때, 낮은 용량수준(Dose1-3)에 배정된 피험자 비율이 가장 낮았으며 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 가장 높았다. MTD 추정이 불가능한 경우는 SM3 방법이 12회, ACRM이 6회로 ACRM 방법을 사용했을 때 50% 감소했다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.82명으로 가장 적었으며 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법이 가장 많았다.

시나리오 4에서 실제 MTD 추정 비율은 SM3, MCRM, ACRM 순으로 높았지만, Skeleton2를 초기 독성률로 사용했을 때만 MCRM2 < SM3 < ACRM2로 나타났다. 낮은 용량수준(Dose1-3)에 배정된 피험자 비율은 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법이 가장 낮았다. 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 SM3 < MCRM1 < ACRM1, MCRM2 < SM3 < ACRM2, MCRM3 < SM3 < ACRM3, SM3 < MCRM4 < ACRM4로 ACRM 방법을 사용했을 때 실제 MTD에 배정된 피험자 비율이 가장 높았다. MTD 추정이 불가능한 경우는 SM3 방법이 12회, ACRM이 4회로 ACRM 방법을 사용했을 때 약 67% 감소했다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.73명으로 가장 적었으며 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법에서 가장 많았다.

시나리오 5에서 실제 MTD 추정 비율은 Skeleton에 따라 차이를 보였다. Skeleton1과 Skeleton2를 초기 독성률로 사용한 경우 SM3, MCRM, ACRM 순으로 실제 MTD 추정 비율이 높았으며 Skeleton3과 Skeleton4를 초기 독성률로 사용한 경우 SM3, ACRM, MCRM 순으로 실제 MTD를 추정한 비율이 높았다. 낮은 용량수준(Dose1-4)에 배정된 피험자 비율은 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법이 가장 낮았다. 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 대부분의 경우 SM3, MCRM, ACRM 순으로 높았고 Skeleton1을 초기 독성률로 사용한 경우만 MCRM1 < SM3 < ACRM1으로 나타났다. MTD 추정이 불가능한 경우는 SM3 방법이 48회, ACRM 방법이 902회로 ACRM 방법이 약 95% 많았다. 이는 시나리오 5가 낮은 독성 용량에 집중되어 있어 초기 가속화 단계에서 가장 높은 용량수준 8에 도달할 때까지 독성반응을 일으키지 않는 경우가 많이 발생했기 때문이다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 초기 독성률에 관계없이 MCRM 방법이 가장 적었고, ACRM 방법이 가장 많았다.

시나리오 6에서 실제 MTD 추정 비율은 Skeleton에 따라 차이를 보였다. Skeleton1과 Skeleton2를 초기 독성률로 사용한 경우 MCRM, ACRM, SM3 순으로 실제 MTD 추정 비율이 높았으며 Skeleton3과 Skeleton4를 초기 독성률로 사용한 경우 MCRM, SM3, ACRM 순으로 실제 MTD를 추정한 비율이 높았다. 낮은 용량수준(Dose1)에 배정된 피험자 비율은 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법이 가장 낮았다. 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 MCRM1 < ACRM1 < SM3, MCRM2 < ACRM2 < SM3, MCRM3 < SM3 < ACRM3, MCRM4 < SM3 < ACRM4로 나타났다. MTD 추정이 불가능한 경우는 SM3 방법에서만 262회 발생하였다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.68명으로 가장 적었고 Skeleton1을 초기 독성률로 적용했을 때만 제외하고 MCRM 방법이 가장 많았다.

시나리오 7에서 실제 MTD 추정 비율은 SM3, ACRM, MCRM 순으로 높았는데 Skeleton2를 초기 독성률로 적용했을 때만 ACRM2 < MCRM2 < SM3로 나타났다. 시나리오 7은 첫 용량수준부터 높은 독성률을 보이므로 낮은 용량수준에 배정된 피험자 수는 따로 살펴보지 않았다. 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 ACRM1 < MCRM1 < SM3, MCRM2 < ACRM2 < SM3, ACRM3 < MCRM3 < SM3, ACRM4 < MCRM4 < SM3로 SM3에서 가장 높다는 것을 알 수 있다. MTD 추정이 불가능

한 경우는 SM3 방법이 3,351회, ACRM 방법이 4회로 ACRM 방법이 약 99.88% 감소했다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.80명으로 가장 적었으며 MCRM 방법과 ACRM 방법의 관계는 초기 독성률에 따라 차이를 보였다. Skeleton1과 Skeleton3을 초기 독성률로 사용한 경우 ACRM 방법에서 독성반응이 MCRM 방법보다 많게 나타났지만 Skeleton2와 Skeleton4를 초기 독성률로 사용한 경우에는 MCRM 방법에서 독성반응이 더 많이 나타났다.

시나리오 8에서 실제 MTD 추정 비율은 Skeleton에 따라 차이를 보였다. Skeleton1과 Skeleton2를 초기 독성률로 사용한 경우 SM3, ACRM, MCRM 순으로 높았으며 Skeleton3과 Skeleton4를 초기 독성률로 사용한 경우 SM3, MCRM, ACRM 순으로 실제 MTD를 추정된 비율이 높았다. 시나리오 7은 첫 용량수준부터 높은 독성률을 보이므로 낮은 용량수준에 배정된 피험자 수는 따로 살펴보지 않았다. 실제 MTD에 배정된 피험자 비율은 SM3 < MCRM1 < ACRM1, ACRM2 < SM3 < MCRM2, SM3 < MCRM3 < ACRM3, SM3 < MCRM4 < ACRM4로 ACRM2를 제외하면 ACRM 방법이 가장 높았다. MTD 추정이 불가능한 경우는 SM3 방법이 1,862회, ACRM 방법이 11회로 ACRM 방법을 사용했을 때 약 99.41% 감소했다. 독성반응을 나타낸 평균 피험자 수는 SM3 방법이 2.81명으로 가장 적었으며 초기 독성률에 관계없이 ACRM 방법에서 가장 많았다.

#### 4. 결론 및 고찰

최대허용용량은 환자가 견딜 수 있는 용량으로, 용량수준이 증가하는 만큼 약효도 증가한다. 따라서 실제 MTD에 많은 피험자를 할당하는 실험 방법이 피험자에게 가장 적절한 방법이라고 할 수 있다. 기존 MCRM 방법은 환자의 순서에 따라 추정된 MTD가 달라지는 비모수적 방법의 단점을 보완했지만 낮은 용량에 상대적으로 많은 피험자가 배정된다는 문제점이 존재했다. 본 논문에서는 초기 가속화 단계를 적용한 새로운 MTD 추정법인 ACRM 방법을 제안하여 낮은 용량에 많은 피험자가 배정되는 MCRM 방법의 단점을 보완하고자 하였다. MCRM 방법과 ACRM 방법은 초기 독성률에 따라 MTD 추정 비율이 달라질 수 있으므로 모의실험을 통하여 기존방법(SM3, MCRM)과 제안하는 방법을 비교하였다.

먼저 실제 MTD 추정 비율을 살펴보면 높은 독성률에서 시작하는 시나리오 7을 제외하고 ACRM 방법이 가장 높았다. 낮은 용량수준에 배정되는 피험자 비율은 시나리오에 관계없이 ACRM 방법이 가장 낮았고, MTD로 치료받은 피험자의 비율은 시나리오 7을 제외하고 ACRM 방법의 피험자 비율이 가장 높아 ACRM 방법이 다른 방법에 비해 피험자를 최적의 용량에 할당했다는 것을 알 수 있었다. 마지막으로 독성 반응을 나타낸 평균 피험자 수는 낮은 독성률에 집중되어 있는 시나리오 5를 제외하고 SM3 방법이 가장 적어 안전성 면에서 우수함을 알 수 있었다. SM3 방법을 사용했을 때 20%대의 피험자가 독성반응을 나타냈으며 MCRM과 ACRM 방법은 30%대의 피험자가 독성반응을 나타냈다.

ACRM 방법은 실험을 통해 얻은 모든 데이터를 축적하여 사용하기 때문에 비모수적 방법에 비해 효율성이 높다. 또한, ACRM 방법이 SM3 방법에 비해 MTD 추정 불가능한 경우가 현저하게 감소하는 것으로 나타났으며 MTD 추정의 정확성과 피험자를 최적의 용량수준에 할당하는 측면에서도 대부분의 경우 ACRM 방법의 성능이 좋은 것으로 나타났다. 그러나 독성 반응을 나타낸 평균 피험자 수가 다른 방법에 비해 높게 나타나는 단점이 있어 보완이 필요해 보인다. 더 나아가 초기 독성률에 따라 MTD 추정 결과에 차이를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 시나리오에 맞는 MTD 추정 방법에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

#### References

- Ahn, C. (1998). An evaluation of phase I cancer clinical trial designs, *StatMed*, **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. and Mode, A. (1948). A method for obtaining and analyzing sensitivity data, *Journal of the American Statistical Association*, **43**, 109–126.
- Faries, D. (1994). Practical modifications of the continual reassessment method for phase i cancer clinical trials, *Journal of the Biopharmaceutical Statistics*, **4**, 147–164.
- Kang, S. H. (2002). Investigation on the modified continual reassessment method in phase I clinical trial, *The Korean of Applied Statistics*, **15**, 323–336.
- Korn, E., Midthune, D., Chen, T., Rubinstein, L., Christian, M., 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, 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. (1996). Continual reassessment method: a likelihood approach, *Biometrics*, **52**, 163–174.
- Park, I. and Song, H. (1999). Estimation of maximal tolerated dose in sequential Phase I clinical trials, *The Korea Communications in Statistics*, **6**, 543–564.
- Storer, B. (1989). Design and analysis of phase I clinical trials, *Biometrics*, **45**, 925–937.

# 연속재평가방법에 가속화 단계를 적용한 MTD 추정법

권도희<sup>a</sup> · 김동재<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>가톨릭대학교 의생명 · 건강과학과

(2019년 8월 22일 접수, 2019년 9월 23일 수정, 2019년 9월 28일 채택)

---

## 요약

제1상 임상시험의 주목적은 최대허용용량(maximum tolerated dose; MTD)을 결정하는 것이다. MTD 결정을 통해 다음 임상시험에 사용될 용량이 제한되므로 투약용량 발견 시험이라고도 불리며 매우 중요한 단계이다. MTD를 결정하는 방법에는 대표적으로 DM 방법, SM 방법, CRM 방법이 있다. 본 논문에서는 기존 수정된 CRM 방법에 초기가속화 단계를 적용하여 낮은 용량에 다수의 피험자가 할당되는 문제점을 보완하는 새로운 MTD 추정 방법을 제안하였고 기존 방법들과의 비교를 위해 모의실험을 실시하였다.

주요어: 연속재평가방법, MTD 추정법, 제1상 임상시험, 최대허용용량

---

<sup>1</sup>교신저자: (06591) 서울특별시 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교 의생명 · 건강과학과.  
E-mail: djkim@catholic.ac.kr