

Maximum Tolerated Dose Estimation with Dose De-Escalation Design in a Phase I Clinical Trials

Eunah Jang^a · Dongjae Kim^{a,1}

^aDepartment of Biomedicine-Health Science, The Catholic University of Korea

(Received September 29, 2014; Revised October 28, 2014; Accepted November 10, 2014)

Abstract

The main purpose of phase I clinical trials is to estimate the Maximum Tolerated Dose (MTD), which minimizes side effect and assures safety of a new drug by evaluating the toxicity at each dose-level. The conventional MTD estimation methods is Standard method (Storer, 1989; Korn et al., 1994), Accelerated Titration Designs (Simon et al., 1997) and DM method (Dixon and Mood, 1948) etc. In this paper, MTD estimation method with de-escalation is suggested phase I clinical trials. The proposed MTD estimation method is compared to Accelerated Titration Designs, SM3 without de-escalation method and SM3 with de-escalation method using a Monte Carlo simulation.

Keywords: Phase I clinical trials, MTD (maximum tolerated dose), de-escalation.

1. 서론

신약 개발을 위한 제 1상 임상시험은 인간을 대상으로 처음 실시하여 독성 및 부작용의 반응을 관찰하는 시험으로, 사람이 연구 대상이므로 안전성이 중요하다. 특히, 제 1상 임상시험의 주 목적인 피험자가 견딜 수 있는 최대의 용량인 최대허용용량(maximum tolerated dose, MTD)을 결정하는 것이다. 최대허용용량의 추정은 목표로 정한 독성반응률을 초과하지 않는 용량의 추정이다(Chevret, 1993). 최대허용용량은 독성이 나타나지 않는 용량 범위 중 최대복용량을 뜻하거나(Korn 등, 1994), 또는 독성반응이 나타나는 용량 범위 중 최소복용량을 뜻하고(Goodman 등, 1995) 구체적으로는 용량에 따른 독성반응률을 표현한 백분위수에서 대략 33분위수를 MTD로 정하고 있다(Storer, 1989).

대부분의 제 1상 임상시험은 건강한 사람을 대상으로 이루어지고 있으나, 세포독성을 가지고 있는 항암제의 제 1상 임상시험의 경우 실제 암환자들을 대상으로 실시하게 되며 일반적인 제 1상 임상시험에 비해 고려해야 하는 사항들이 많다. 우선 실제 암환자들에게 실시하는 시험이므로 약효가 거의 없는 낮은 용량에 오래 머무르게 되면 환자들에게 치료의 기회를 빼앗게 되므로 약효를 볼 수 있는 용량에 빠르게 도달하여야 한다. 또, 대부분의 항암제는 독성을 가지고 있으므로 용량을 높이면 항암제의 부작용 가능성도 높아지므로 용량 수준과 독성반응과의 관계를 고려하여 용량을 높여야 한다.

외국에서는 신약개발에서의 임상시험의 기간 및 비용절감을 고려하고 인간에 대한 윤리적 측면을 고려하기 위해 적응설계(adaptive design)가 다양한 형태로 개발되어 연구가 이루어지고 있다. 하지만 항암

¹Corresponding author: Professor, Department of Biomedicine-Health Science, The Catholic University of Korea, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea. E-mail: djkim@catholic.ac.kr

계의 경우 아직도 고전적인 표준방법인 SM3(Storer, 1989; Korn 등, 1994)이 가장 많이 쓰이고 있다. SM3방법은 다른 방법에 비해 쉽고 간단하게 MTD를 결정할 수 있는 장점이 있다. 그러나, 첫 용량 수준에서 멈춤 규칙이 만족되어 시험이 종료되는 경우와 마지막 용량 수준에서 멈춤 규칙이 만족되지 않아 실험이 종료되지 않는 경우에는 MTD 추정이 불가능하고 또한, 낮은 용량에서부터 3명씩 배정해야 하고 일정 시간 동안 3명씩 증가해야 하므로 약효가 없는 낮은 용량에 많은 환자들이 배정될 가능성이 높다는 단점이 있다.

Simon 등 (1997)에 의해 제안된 가속화적정계획법(accelerated titration designs; ATD)은 낮은 용량에서부터 한 명씩 시험하는 초기 가속 단계(initial accelerated stage)와 세 명씩 시험하는 표준 증가 단계(SM3 stage)로 구성되고, 이 디자인은 초기가속단계의 효과로 약효가 없는 낮은 용량에 많은 환자들이 배정된다는 SM3의 단점을 개선한다는 장점이 있다. 반면, 초기가속단계로 인한 빠른 MTD 도달로 인한 안전성이 부족하다는 단점이 있다.

본 논문에서는 초기 가속 단계를 적용하여 약효가 없는 낮은 용량에 많은 피험자들이 배정되는 점을 보완하고, 이 초기 가속 단계로 빠르게 용량을 증가함으로써 인해 떨어진 안전성을 개선하기 위해 용량감량을 허용하는 방법을 적용시켜 MTD를 추정하는 방법을 제안하였다. 처음에는 피험자 한 명씩 ATD방법의 초기 가속 단계와 동일하게 용량을 증량하다가 표준 증가 단계로 전환하는데 여기서 용량 감량을 허용하는 방법을 적용하여 MTD를 추정하는 두 단계 MTD 추정법을 제시 하였다. 이 방법은 약효가 없는 낮은 용량에서 약효가 있는 용량에 도달하는 속도가 표준방법보다 빠를 것으로 예상되고, 용량 감량으로 인해 ATD 방법보다는 안전성이 좋을 것으로 예상된다. 모의실험을 통해 기존의 MTD 추정방법인 ATD 방법, 용량 감량을 허용하지 않는 SM3 방법, 용량 감량을 허용하는 SM3 방법과 새롭게 제안하는 MTD 추정방법을 각각 비교하고자 한다.

2. 제안하는 방법

새롭게 제안하는 방법은 “ATD방법의 Design2”와 “용량감량을 허용하는 SM3방법”을 결합한 디자인으로 표본 수를 미리 정하지 않고 멈춤 규칙을 적용시켜 MTD를 추정하는 방법(EA)이다. 초기 가속 단계에선 독성 반응 수준을 미국의 국립암연구소에서 정한 일반 독성 기준을 사용하고, 다음과 같다: none-mild(Grade0-1), moderate(Grade2), dose limiting(Grade3), unacceptable(Grade4-5). 이 기준을 사용하여 Grade1이하, Grade2, 용량제한독성(dose limiting toxicity; DLT)을 Grade3 이상으로 나누어 사용한다.

용량을 $Dose[i]$, ($i = 1, 2, \dots, k$)로 k 개의 용량을 설정하고, 용량 수준 당 1명의 피험자를 배정하여 Grade1 이하의 독성이 발생하면 다음 피험자에게 용량을 증량하다가 DLT가 발생하거나 Grade2가 2번 발생하면 다음 2명의 피험자를 같은 용량에 추가해 용량 감량을 허용하는 SM3방법으로 전환한다. 용량 감량을 허용하는 SM3방법 단계로 전환되는 용량을 $Dose[j]$ 라 가정했을 때, 3 명의 피험자 중 독성반응이 없다면 다음 3명의 피험자 군은 한 단계 높은 용량 $Dose[j + 1]$ 을 적용하고, 3명 중 1명의 피험자만 독성반응이 나타나면 추가로 3명을 동일한 용량 $Dose[j]$ 에 적용하여 시험한다. 총 (3+3)명 중 2명 이상의 피험자에게 독성반응이 나타나면 실험을 종료하고 한 단계 낮은 용량 $Dose[j - 1]$ 을 MTD로 결정하고, (3+3)명 중 1명에게만 독성이 나타나면 다음 피험자 군은 한 단계 높은 용량 $Dose[j + 1]$ 을 적용한다. 2명 이상 독성반응이 나타나면 용량 감량을 허용하지 않는 SM3와 달리, 한 단계 낮은 용량 $Dose[j - 1]$ 을 바로 MTD로 결정하지 않고 용량을 감량한다. 만약 한 단계 낮은 용량 $Dose[i - 1]$ 에 이미 3+3명의 피험자가 배정되었다면, 한 단계 낮은 용량 $Dose[j - 1]$ 을 MTD로 결정한다. 만약 한 단계 낮은 용량 $Dose[j - 1]$ 에서 3명의 피험자만 배정되었다면, 추가로 다음 3명의 피험자

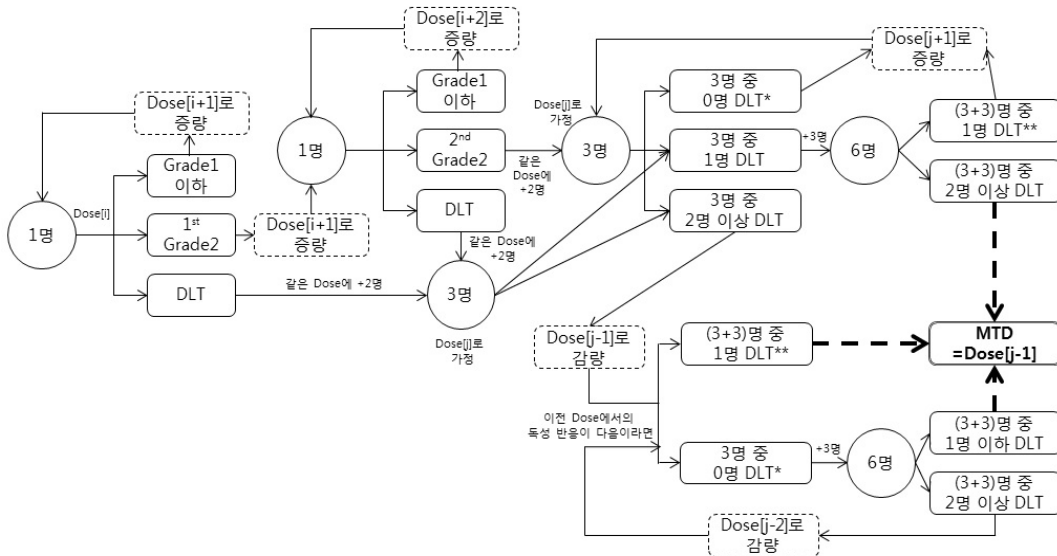


Figure 2.1. Process of EA method

군이 한 단계 낮은 용량 $Dose[j - 1]$ 에 배정될 것이다. 총 (3+3)명 중 1명 이하의 피험자가 독성반응을 보였다면 이미 용량 $Dose[j - 1]$ 로 감량하였으므로 용량 $Dose[j - 1]$ 을 MTD로 결정하고, 2명 이상의 피험자에게 독성반응이 나타나면 또 한 단계 낮은 용량 $Dose[j - 2]$ 로 감량하여 계속 진행할 것이다. 만약 $Dose[1]$ 에서 용량 감량을 해야하거나 한 단계 낮은 용량을 MTD로 결정해야 한다면 MTD는 추정이 불가능하다. 또한 $Dose[k]$ 에서 용량 증량을 해야한다면 MTD는 추정이 불가능하다. Figure 2.1은 이 과정을 도식화하여 나타내었다.

3. 모의실험

본 논문에서 제시한 EA 방법과 용량 감량을 허용하지 않는 SM3, 용량 감량을 허용하는 SM3(Storer, 1989; Korn 등, 1994)와 ATD의 Design2(Simon 등, 1997)를 비교하기 위해 모의실험을 실시하였다. 일반적으로 제 1상 임상시험에서 22-33%의 독성반응을 보는 MTD를 바람직하다고 보는 기준과 O'Quigley와 Chevret (1991)의 25%에 가까운 MTD가 적절하다고 보는 기준이 있는데 본 논문에서는 33% 독성반응이 나타나는 복용량을 MTD로 추정하는 SM3와 ATD를 동시에 비교하기 위해서 목표독성확률을 33%로 모의실험을 시행해 각각 비교하였다.

제 1상 임상시험의 모의실험에서는 복용량 수준을 6단계로 많이 사용하지만, 본 논문에서는 Lee와 Kim (2012)의 논문에서 제시된 좀 더 세밀한 8단계로 사용하였고 Grade1 이하의 독성반응률은 감소함수의 형태로 Grade2에 대한 독성반응률은 증가함수의 형태로 가정하였다. 모의실험에서 사용한 각 복용량 수준의 독성반응률은 Table 3.1과 같다. Table 3.1에 제시된 DLT의 독성반응률을 보면 곡선1은 목표독성확률 33%를 중심으로 용량 수준이 비교적 균일하게 분포되어 있고, 곡선2, 곡선3, 곡선4, 곡선5, 곡선6의 경우에는 낮은 용량 수준에서는 독성반응률이 낮았다가 특정 용량 수준에서 급격히 증가하고, 곡선7과 곡선8은 낮은 용량 수준에서부터 높은 독성반응률을 보인다. 두 번째로는 Grade2의 확률을 보

Table 3.1. Dose toxicity curve(%)

곡선 $[i]$	Grade	Dose $[j]$							
		Dose1	Dose2	Dose3	Dose4	Dose5	Dose6	Dose7	Dose8
곡선1	G1 이하	85	75	45	32	15	0	0	0
	G2	10	15	30	33	35	30	20	10
	DLT	5	10	25	35	50	70	80	90
곡선2	G1 이하	93	86	37	2	0	0	0	0
	G2	5	10	30	31	20	15	10	7
	DLT	2	4	33	67	80	85	90	93
곡선3	G1 이하	89	84	75	65	45	0	0	0
	G2	10	15	20	25	30	20	10	5
	DLT	1	1	5	10	25	80	90	95
곡선4	G1 이하	90	84	78	48	22	5	0	0
	G2	9	13	17	20	23	20	18	5
	DLT	1	3	5	32	55	75	82	95
곡선5	G1 이하	94	88	82	76	60	45	17	0
	G2	5	10	15	20	25	30	33	35
	DLT	1	2	3	4	15	25	50	65
곡선6	G1 이하	86	63	30	15	12	0	0	0
	G2	9	12	20	25	18	20	10	5
	DLT	5	25	50	60	70	80	90	95
곡선7	G1 이하	53	35	23	12	1	0	0	0
	G2	25	33	36	40	45	31	20	11
	DLT	22	32	41	48	54	69	80	89
곡선8	G1 이하	65	45	32	20	8	6	2	0
	G2	20	30	33	35	37	29	23	15
	DLT	15	25	35	45	55	65	75	85

면, 곡선5는 일정하게 증가하는 함수를 보이고, 곡선1, 곡선2, 곡선3, 곡선4, 곡선6은 증가하다가 특정 용량 수준에서 감소하고, 곡선7, 곡선8은 낮은 용량 수준에서부터 높은 독성반응률을 보인다 곡선5에서 감소하는 독성반응률을 보인다. 세 번째로는 Grade1 이하의 확률을 보면, 용량 수준이 높아질수록 독성반응률이 낮아지는 감소함수를 보이며 곡선2, 곡선3의 경우 특정 용량 수준에서 급격히 감소하는 독성반응률을 보인다. 여기서, Grade1 이하, Grade2, DLT가 발생할 확률 값은 각각 곡선 i 의 j 번째 용량인 $p_{ij}[Gr1]$, $p_{ij}[Gr2]$, $p_{ij}[DLT]$ 로 표현 한다 ($i = 1, \dots, 8; j = 1, \dots, 8$).

모의실험에서 복용량 수준의 독성 분포는 SAS 9.3의 'RANBIN', 'RANTBL' 함수를 사용해서 각 용량 수준의 독성반응률을 이용하여 이항분포 난수와 삼항분포 난수를 생성하였다. SM3는 각 용량 수준에 3명의 피험자가 배정되므로 $Bin(3, p_{ij}[DLT])$ 로 이항분포 난수를 생성하고, ATD와 EA방법은 각 용량 수준에 1명의 피험자가 배정되는 초기가속단계에서는 $Tri(p_{ij}[Gr1], p_{ij}[Gr2], p_{ij}[DLT])$ 를 따르는 삼항분포 난수를 생성하고 SM3로 전환된 단계에서는 $Bin(3, p_{ij}[DLT])$ 로 이항분포 난수를 생성한다.

각 모의실험은 10,000번 반복 시행하였다. 모의실험의 결과는 Table 3.2와 Table 3.3으로 정리하였다. 여기서 %MTD 는 각 용량 수준이 MTD로 선택된 비율, Assigned subject(%)는 각 용량 수준에서 배정된 피험자의 비율, none은 MTD를 추정하지 못한 경우로 결측치, Average number of toxicity는 각 곡선에서 MTD가 추정될 때까지의 독성반응을 보인 피험자수의 평균, Average subjects는 각 곡선에서 MTD가 추정될 때까지의 총 피험자 수의 평균, Rate of assigned subject < θ 는 목표독성활률(θ) 미만 에 배정된 피험자의 비율, Rate of assigned subject > θ 는 목표독성활률(θ) 초과에 배정된 피험자의 비율을 뜻한다.

Table 3.2. Number of subjects and estimate the ratio of MTD

		목표독성확률 $\theta = 0.33$												
		1	2	3	4	5	6	7	8	A	B	C	D	
곡선1	DLT	5	10	25	35	50	70	80	90	none				
	Gr2	10	15	30	33	35	30	20	10					
	Gr1 이하	85	75	45	32	15	0	0	0					
EA	%MTD	4.55	25.31	33.96	28.26	7.71	0.20	0.00	0.00	95	3.15			
	Assigned subject(%)	11.64	17.43	25.83	25.33	15.55	4.01	0.20	0.00			11.12	54.91	19.76
ATD	%MTD	4.51	22.23	31.25	28.91	12.22	0.87	0.01	0.00	102	2.60			
	Assigned subject(%)	13.35	16.88	24.66	24.09	15.80	4.92	0.30	0.00			9.15	54.89	21.02
SM3	%MTD	9.18	36.24	32.92	18.21	3.35	0.10	0.00	0.00	270	2.81			
	Assigned subject(%)	24.16	25.78	26.67	16.36	6.18	0.83	0.03	0.00			14.13	76.61	7.04
SMUD	%MTD	10.57	36.83	33.09	16.95	2.54	0.02	0.00	0.00	261	3.06			
	Assigned subject(%)	23.04	26.41	26.90	16.56	6.16	0.90	0.03	0.00			15.24	76.35	7.09
곡선2	DLT	2	4	33	67	80	85	90	93	none				
	Gr2	5	10	30	31	20	15	10	7					
	Gr1 이하	93	86	37	2	0	0	0	0					
EA	%MTD	1.02	44.34	50.49	4.11	0.04	0.00	0.00	0.00	18	3.32			
	Assigned subject(%)	11.25	21.72	38.49	24.40	4.06	0.07	0.00	0.00			9.92	32.97	28.54
ATD	%MTD	0.67	31.37	55.60	12.15	0.22	0.00	0.00	0.00	21	2.60			
	Assigned subject(%)	15.20	16.93	32.65	29.53	5.61	0.10	0.00	0.00			7.22	32.12	35.23
SM3	%MTD	1.83	56.84	39.55	1.77	0.01	0.00	0.00	0.00	49	2.67			
	Assigned subject(%)	25.84	26.91	34.58	12.20	0.46	0.00	0.00	0.00			12.30	52.75	12.67
SMUD	%MTD	1.87	61.33	35.99	0.81	0.00	0.00	0.00	0.00	52	2.96			
	Assigned subject(%)	22.97	29.80	35.32	11.47	0.43	0.01	0.00	0.00			13.90	52.77	11.91
곡선3	DLT	1	1	5	10	25	80	90	95	none				
	Gr2	10	15	20	25	30	20	10	5					
	Gr1 이하	89	84	75	65	45	0	0	0					
EA	%MTD	0.03	1.29	5.59	34.03	58.63	0.43	0.00	0.00	1	3.31			
	Assigned subject(%)	8.25	8.78	11.77	19.23	33.54	17.55	0.90	0.00			12.73	81.56	18.44
ATD	%MTD	0.09	1.15	5.22	25.74	64.12	3.68	0.00	0.00	2	2.76			
	Assigned subject(%)	10.08	10.59	13.56	18.34	25.72	20.61	1.09	0.00			10.39	78.29	21.71
SM3	%MTD	0.10	2.74	8.81	35.95	51.87	0.52	0.00	0.00	14	2.93			
	Assigned subject(%)	16.56	16.54	18.30	19.24	20.09	9.18	0.09	0.00			18.68	90.74	9.26
SMUD	%MTD	0.16	2.48	10.03	40.69	46.6	0.04	0.00	0.00	9	3.24			
	Assigned subject(%)	15.26	15.34	17.15	20.17	23.49	8.50	0.09	0.00			20.24	91.41	8.59
곡선4	DLT	1	3	5	32	55	75	82	95	none				
	Gr2	9	13	17	20	23	20	18	5					
	Gr1 이하	90	84	78	48	22	5	0	0					
EA	%MTD	0.42	1.48	41.99	44.73	10.83	0.52	0.02	0.00	3	3.36			
	Assigned subject(%)	9.23	10.53	19.22	31.89	21.97	6.48	0.67	0.02			11.52	38.98	29.13
ATD	%MTD	0.53	1.20	31.67	44.70	19.15	2.66	0.09	0.00	5	2.59			
	Assigned subject(%)	11.82	13.55	15.76	27.65	22.70	7.53	0.97	0.03			8.93	41.13	31.22
SM3	%MTD	0.91	2.65	52.97	38.26	5.10	0.11	0.00	0.00	7	2.73			
	Assigned subject(%)	19.53	20.57	21.37	26.42	10.97	1.13	0.02	0.00			15.79	61.46	12.12
SMUD	%MTD	0.90	3.23	56.34	36.48	3.03	0.01	0.00	0.00	11	3.00			
	Assigned subject(%)	17.99	18.96	23.90	27.30	10.84	1.00	0.01	0.00			17.22	60.84	11.85

A : Average number of toxicity
 B : Average subjects
 C : Rate of assigned subject $< \theta$
 D : Rate of assigned subject $> \theta$

Table 3.3. Number of subjects and estimate the ratio of MTD

		목표독성확률 $\theta = 0.33$								A	B	C	D
		1	2	3	4	5	6	7	8				
곡선5	DLT	1	2	3	4	15	25	50	65				
	Gr2	5	10	15	20	25	30	33	35	none			
	Gr1 이하	94	88	82	76	60	45	17	0				
EA	%MTD	0.20	0.43	1.09	12.21	28.23	46.24	11.60	0.00	165	3.10		
	Assigned subject(%)	7.31	7.88	8.82	11.33	18.18	23.99	17.83	4.65			14.26	77.51
ATD	%MTD	0.21	0.50	1.04	10.45	25.39	45.03	17.38	0.00	179	2.64		
	Assigned subject(%)	8.47	8.99	10.13	11.78	17.23	20.47	17.61	5.33			12.42	77.06
SM3	%MTD	0.43	0.85	1.56	18.39	32.08	38.93	7.76	0.00	66	2.90		
	Assigned subject(%)	13.87	14.27	14.53	14.77	17.38	15.09	8.74	1.36			22.22	89.90
SMUD	%MTD	0.38	1.04	1.85	18.69	34.01	38.52	5.52	0.00	52	3.15		
	Assigned subject(%)	13.18	13.61	13.91	14.77	17.72	16.74	8.79	1.28			23.40	89.93
곡선6	DLT	5	25	50	60	70	80	90	95				
	Gr2	9	12	20	25	18	20	10	5	none			
	Gr1 이하	86	63	30	15	12	0	0	0				
EA	%MTD	25.62	49.95	19.22	4.65	0.56	0.01	0.00	0.00	123	3.40		
	Assigned subject(%)	18.09	33.49	30.00	14.01	3.76	0.62	0.03	0.00			9.54	51.58
ATD	%MTD	20.57	43.83	25.09	8.52	1.83	0.15	0.00	0.00	108	2.54		
	Assigned subject(%)	18.13	29.74	31.31	15.27	4.57	0.92	0.07	0.00			6.85	47.87
SM3	%MTD	39.60	50.33	9.26	0.79	0.01	0.00	0.00	0.00	251	2.68		
	Assigned subject(%)	32.68	39.99	23.41	3.65	0.26	0.01	0.00	0.00			10.43	72.67
SMUD	%MTD	44.89	47.46	7.14	0.51	0.00	0.00	0.00	0.00	275	2.94		
	Assigned subject(%)	33.57	41.33	21.45	3.39	0.26	0.01	0.00	0.00			11.66	74.90
곡선7	DLT	22	32	41	48	54	69	80	89				
	Gr2	25	33	36	40	45	31	20	11	none			
	Gr1 이하	53	35	23	12	1	0	0	0				
EA	%MTD	37.20	36.90	18.77	6.25	0.86	0.02	0.00	0.00	1772	3.01		
	Assigned subject(%)	27.36	31.68	24.90	11.87	3.69	0.49	0.02	0.00			8.76	27.36
ATD	%MTD	34.11	34.51	21.93	7.85	1.56	0.04	0.00	0.00	1584	2.49		
	Assigned subject(%)	25.84	30.54	24.84	13.63	4.44	0.69	0.01	0.00			7.12	25.84
SM3	%MTD	55.07	31.74	10.58	2.36	0.21	0.04	0.00	0.00	3252	2.61		
	Assigned subject(%)	47.28	33.00	14.61	4.21	0.82	0.06	0.01	0.00			8.87	47.28
SMUD	%MTD	56.37	31.38	10.13	1.91	0.22	0.00	0.00	0.00	3521	2.82		
	Assigned subject(%)	47.60	32.73	14.57	4.25	0.74	0.10	0.00	0.00			9.59	47.60
곡선8	DLT	15	25	35	45	55	65	75	85				
	Gr2	20	30	33	35	37	29	23	15	none			
	Gr1 이하	65	45	32	20	8	6	2	0				
EA	%MTD	25.17	35.93	26.43	10.33	1.96	0.15	0.02	0.00	958	3.06		
	Assigned subject(%)	20.71	27.61	27.35	16.70	6.28	1.22	0.13	0.01			9.68	48.32
ATD	%MTD	22.16	32.32	28.86	13.37	3.04	0.25	0.00	0.00	835	2.54		
	Assigned subject(%)	20.40	26.25	26.73	18.12	7.03	1.37	0.10	0.00			7.99	46.65
SM3	%MTD	39.66	36.06	18.44	5.08	0.73	0.04	0.00	0.00	1866	2.68		
	Assigned subject(%)	37.57	32.49	20.03	7.91	1.78	0.22	0.01	0.00			10.56	70.06
SMUD	%MTD	41.60	36.44	17.58	3.94	0.41	0.02	0.00	0.00	1933	2.92		
	Assigned subject(%)	37.40	33.03	20.07	7.67	1.62	0.20	0.01	0.00			11.52	70.43

A : Average number of toxicity
 B : Average subjects
 C : Rate of assigned subject $< \theta$
 D : Rate of assigned subject $> \theta$

먼저, 각 곡선마다 MTD가 선택된 비율(%)을 보면 목표독성확률 33%에 가장 가까운 독성반응률을

기준으로 EA방법, ATD방법과 용량 감량을 허용하지 않는 SM3방법을 비교해보면 곡선1은 28.26, 28.91과 18.21, 곡선2는 50.49, 55.60 과 39.55, 곡선3는 58.63, 64.12와 51.87, 곡선4는 44.73, 44.70과 38.26, 곡선5는 46.24, 45.03과 38.93, 곡선6은 49.95, 43.33과 50.33, 곡선7은 36.90, 34.51과 31.74, 곡선8은 26.43, 28.86과 18.44로 EA방법은 SM3보다 MTD가 선택된 비율이 대체적으로 높지만 ATD방법 보다는 MTD가 선택된 비율이 대체적으로 낮은 것을 알 수 있다. 용량 감량을 허용하는 SM3방법은 MTD가 선택되는 비율이 가장 낮은 것을 알 수 있다.

또한 SM3방법에서 멈춤 규칙의 단점은 시험 종료 시점에서 무조건 한 단계 낮은 용량을 MTD로 결정하므로 낮은 용량 수준을 MTD로 추정하는 빈도가 크다는 점인데 용량 감량을 허용하는 EA방법의 경우 시험 종료 시점이 감량한 경우라면 현재의 용량을 MTD로 결정하므로 낮은 용량 수준을 MTD로 추정하는 빈도가 SM3방법보다 작은 것을 알 수 있다.

네 가지 방법 모두 첫 용량 수준에서 멈춤 규칙이 만족되어 실험이 종료되는 경우와 마지막 용량 수준에서 멈춤 규칙이 만족되지 않아 실험이 종료되지 않는 경우에는 MTD 추정이 불가능하여 결측치가 발생하게 되는데, 결측치를 비교해보면 곡선1-4에서 다른 방법에 비해 EA 방법이 적게 나타났고, 곡선5의 경우엔 결측치가 용량감량을 허용하는 SM3방법이 가장 적었고, 곡선6-8의 경우엔 ATD 방법이 가장 적게 나타났지만, EA 방법은 SM3방법보다 훨씬 적고 ATD 방법의 결측치 빈도에 가깝게 나타난다.

독성반응을 보인 평균 피험자 수의 범위를 비교해 보면, EA방법은 (3.01, 3.40), ATD방법은 (2.49, 2.76), 용량 감량을 허용하지 않는 SM3방법은 (2.61, 2.93) 그리고 용량 감량을 허용하는 SM3방법은 (2.82, 3.24)로 EA방법은 다른 방법에 비해 독성에 노출된 피험자 수가 높은 것으로 나타났다. 실험에 배정된 총 피험자 수의 평균을 비교해보면, EA방법은 (8.76, 14.26), ATD방법은 (6.85, 12.42), 용량 감량을 허용하지 않는 SM3방법은 (8.87, 22.22) 그리고 용량 감량을 허용하는 SM3방법은 (9.59, 23.4)로 EA방법은 ATD방법보다 평균 피험자 수가 많지만, SM3방법에 비해 평균 4명 정도 적다는 것을 알 수 있는데 표본 수의 관점에서 시험의 효율이 높다고 할 수 있다.

목표독성확률 33% 초과에 배정된 피험자의 비율이 적어야 안전성이 보장된다. SM3방법은 대부분 10% 내외로 목표독성확률보다 높은 용량 수준에서는 적은 수의 피험자가 배정되었으나, EA방법과 ATD방법의 경우 SM3방법에 비해 목표독성확률보다 높은 용량 수준에 배정된 피험자가 많은 것을 알 수 있다. EA방법과 ATD방법을 비교해보면, 곡선1은 19.76과 21.02, 곡선2는 28.54 와 35.23, 곡선3은 18.44와 21.71, 곡선4는 29.13과 31.22, 곡선5는 22.49와 22.94, 곡선6은 48.42와 52.13, 곡선7은 40.96과 43.62, 곡선8은 24.33과 26.61로 모든 곡선에서 EA방법의 비율이 ATD방법보다 작으므로, EA방법은 SM3 방법만큼 보완하진 못했지만 ATD방법보다는 안전성이 보완되었다는 것을 알 수 있다.

목표독성확률 33% 미만에 배정된 피험자의 비율로 약효가 거의 없는 낮은 용량에 피험자가 얼마나 배정되었는지 알 수 있다. EA방법은 ATD방법보다 전반적으로 목표독성확률보다 낮은 용량 수준에 많은 수의 피험자가 배정되었으나 곡선5의 경우에는 적은 수의 피험자가 배정되었다. 반면, SM3방법은 대부분 EA방법과 ATD방법에 비해 목표독성확률보다 낮은 용량수준에 배정된 피험자가 20% 이상 많으므로 윤리적인 문제가 제기될 수 있다.

4. 결론 및 고찰

제 1상 임상시험은 인간을 대상으로 하는 첫 단계의 시험이자, 제 2상 임상시험에서 사용될 신약 후보 물질의 용량을 결정하므로 안전성을 확인하고, 정확하게 MTD를 추정하는 방법이 제 1상 임상시험에서 가장 적절하다.

본 논문에서는 낮은 용량에 많은 피험자가 배정되는 점을 보완하기 위해 ATD방법의 초기 가속단계를

이용하였으나 이 초기 가속단계에서의 빠른 용량 증가로 인해 떨어진 안전성을 높이기 위해 용량 감량을 허용하는 추정방법(EA)을 제안하였다. 용량 증량을 허용하지 않는 SM3방법, 허용하는 SM3방법, ATD 방법 그리고 EA방법의 비교를 위해 8개의 용량 수준으로 다양한 용량 독성 곡선에서 모의실험을 실시하였다.

그 결과, 독성에 노출된 평균 피험자 수는 EA방법이 다른 방법에 비해 0.5명 정도 노출이 되는 것으로 보인다. 안전성을 평가할 수 있는 목표독성확률 33% 이상에 배정된 환자의 비율이 EA방법은 SM3방법만큼 적진 않지만 ATD방법에 비해 적다는 것을 확인할 수 있다.

EA방법은 ATD방법과 마찬가지로 시작 용량에서 한 명의 피험자의 반응에 따라 용량을 증량하므로 세 명의 피험자의 반응에 따라 용량을 증량하는 SM3보다 초기 시험 시간이 단축되고, 약효가 없는 낮은 용량에 피험자가 SM3방법에 비해 적게 배정된다는 장점이 있다. 또한, EA방법은 ATD방법 보다는 평균 피험자 수가 2명 정도 많지만, SM3방법 보다는 4명 정도 적어 EA방법이 SM3방법에 비해 시험 시간이 단축된다는 장점이 있다. SM3방법은 멈춤 규칙 적용 후, 무조건 한 단계 낮은 용량을 MTD로 결정하므로 목표독성확률보다 한 단계 낮은 용량을 MTD로 결정하는 경향이 있으나 ATD방법과 EA방법의 경우 SM3방법에 비해 목표독성확률에 근접한 용량을 MTD로 결정하는 경향이 있다.

즉, EA방법이 ATD방법과 비교해서 참 MTD 결정에 있어서는 큰 차이는 없고 평균 피험자 수가 많지만, 목표독성확률 33%초과에 배정된 피험자 비율이 줄어들어 안전성이 약간 보완된 부분이 있다. 또한, SM3 방법과 비교해서 약효가 없는 낮은 용량에 많은 피험자들이 할당되는 단점이 보완되었고 참 MTD 결정에 있어서 EA방법이 뛰어나다는 것을 알 수 있었으나, 목표독성확률보다 높은 용량에 여전히 많은 피험자가 할당되는 점은 보완이 필요하다고 생각한다.

References

- Chevret, S. (1993). The continual reassessment method in cancer phase I clinical trials, *A simulation study, Statistics in Medicine*, **12**, 1093–1108.
- Dixon, W. J. and Mood, A. M. (1948). A method for obtaining and analyzing sensitivity data, *Journal of the American Statistical Association*, **43**, 109–126.
- Goodman, S. N., Zhurak, M. L. and Piantadosi, S. (1995). Some practical improvements in the continual-reassessment method for phase I studies, *Statistics in Medicine*, **14**, 1149–1161.
- Korn, E. L., Midthune, D., Chen, T. T., Rubinstein, L. V., Christian, M. C. and Simon, R. M. (1994). A comparison of two phase I trial designs, *Statistics in Medicine*, **13**, 1799–1806.
- Lee, N. M. and Kim, D. (2012). Two-stage maximum tolerated dose estimation by stopping rule in phase I clinical trials, *Journal of the Korean Statistical Society*, **19**, 57–64.
- O'Quigley, J. and Chevret, S. (1991). Method for dose finding studies in cancer clinical trials: A review and results of a Monte Carlo study, *Statistics in Medicine*, **10**, 1647–1664.
- Simon, R., Freidlin, B., Rubinstein, L., Arbuck, S.G. and Collins, J. (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.

제 1상 임상시험에서 용량 감량을 허용하는 MTD 추정법

장은아^a · 김동재^{a,1}

^a가톨릭대학교 의생명·건강과학과

(2014년 09월 29일 접수, 2014년 10월 28일 수정, 2014년 11월 10일 채택)

요약

제 1상 임상시험의 주목적은 시험약의 독성을 평가하여 부작용을 최소화하고 안전하게 투여할 수 있는 적정 용량인 최대허용용량(Maximum Tolerated Dose; MTD)의 추정이다. 기존에 최대허용용량 추정 방법에는 SM방법(Storer, 1989; Korn 등, 1994), ATD방법(Simon 등, 1997) 그리고 DM방법(Dixon과 Mood, 1948) 등이 있다. 본 논문에서는 초기 가속 단계를 적용하여 약효가 없는 낮은 용량에 많은 피험자들이 배정되는 점을 보완하고, 이 초기 가속 단계로 빠르게 용량을 증가함으로써 인해 떨어진 안전성을 개선하기 위해 용량감량을 허용하는 방법을 적용시켜 MTD를 추정하는 방법을 제안하였다. 기존의 방법들과 본 논문에서 제안한 방법을 모의실험을 통해 비교하였다.

주요용어: 제 1상 임상시험, 최대허용용량, 용량 감량.

¹교신저자: (137-701) 서울 서초구 반포대로 222, 가톨릭대학교 의생명·건강과학과, 교수.
E-mail: djkim@catholic.ac.kr