

基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法 *

王雪丽^{1,2} 张忠占² 陶 剑³ 史宁中³

(¹大庆石油学院数学系, 大庆, 163318; ²北京工业大学应用数理学院, 北京, 100124)

(³东北师范大学数学与统计学院, 长春, 130024)

摘 要

I期临床试验研究的主要目标之一是评估药物在不同剂量水平下的毒性, 并且建议一个对病人既安全又有效的剂量, 即最大耐受剂量(MTD). 本文针对拓展的up-and-down设计, 进一步给出其基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法. 经大量模拟, 结果表明: 基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法对推荐MTD的准确性和精确度, 以及保护病人, 防止病人暴露在较高毒性剂量水平下方面实现了有意义的改善.

关键词: I期临床试验, 毒性研究, 最大耐受剂量(MTD), 保序回归.

学科分类号: O212.

§1. 引 言

I期临床试验研究的主要目标之一是评估不同剂量水平下的毒性, 并且建议一个对病人既安全又有效的剂量, 这个剂量水平被称作最大耐受剂量(MTD). 普遍使用下面的设计. 固定 K 个递增的剂量水平, 假定随着剂量的增加, 药物的毒性概率是非减的. 预先给定毒性靶水平, MTD被定义为毒性概率不超过毒性靶水平的最高剂量水平. 连续招募病人进行试验, 直到确定最佳估计的MTD.

I期临床试验通常假定随着剂量的增加, 药效和毒性也是增加的. 然而基于每个剂量水平下病人毒性反应的比率估计不同剂量水平下的毒性概率, 可能不是剂量水平的非减函数. 我们可以采用保序回归方法(参见Ayer et al.(1955), Barlow et al.(1972), Robertson et al.(1988)). 一般地, 设有 K 个递增的剂量水平 $d_1 < d_2 < \dots < d_K$. 令 N_j 和 R_j 分别表示在剂量水平 d_j 下的试验人数和出现中毒反应的人数. 对于任一低于 d_i 的剂量 d_r ($r \leq i$)和任一高于 d_i 的剂量 d_s ($s \geq i$), 记

$$p_{r,i,s} = \sum_{j=r}^s R_j / \sum_{j=r}^s N_j.$$

毒性概率 p_i 的保序回归估计为

$$p_i^* = \min_{i \leq s \leq K} \max_{1 \leq r \leq i} p_{r,i,s}.$$

*基金项目: 国家自然科学基金(10371005), 教育部优秀青年教师基金(VE00074), 北京市优秀学术创新团队基金.
本文2005年9月22日收到, 2006年11月6日收到修改稿.

在二值毒性反应的up-and-down设计下, Stylianou & Flournoy (2002)以及Ivanova (2003)研究得出, 在均方误差意义下使用保序回归估计最大耐受剂量比使用其它方法得到的最大耐受剂量估计好. Stylianou, Proschan & Flournoy (2003)比较了BCD设计下确定最大耐受剂量的三种保序回归估计方法. 本文进一步给出三值毒性反应的拓展up-and-down设计的基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法. 经大量模拟, 结果表明: 基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法对推荐MTD的准确性和精确度, 以及保护病人, 防止病人暴露在较高毒性剂量水平下方面实现了有意义的改善.

内容安排如下: 第二节给出基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法, 对该方法评估的模拟研究在第三节中, 结论与讨论在第四节.

§2. 基于保序回归估计的最大耐受剂量

2.1 关于up-and-down设计保序回归估计的最大耐受剂量

考虑up-and-down设计, 试验结果是二值反应(中毒, 不中毒), N 个病人参加试验, 令 $Y_j(n)$ ($j = 1, \dots, K, n = 1, \dots, N$)表示第 n 位病人试验剂量水平 d_j 后的毒性反应指标: $Y_j(n) = 1$ 表示出现中毒反应, $Y_j(n) = 0$ 表示没有出现中毒反应. 令剂量水平 d_j 下的毒性概率为 $p_j = P\{Y_j = 1|d_j\}$, $j = 1, \dots, K$, 其中 p_j 是剂量水平 d_j 的非减函数. N_j 和 R_j 分别表示在剂量水平 d_j 下的试验人数和出现中毒反应的人数. 于是, 剂量水平 d_j 下毒性概率 p_j 的估计为 $\hat{p}_j = R_j/N_j$, 相应的保序回归估计为 p_j^* . 对于给定的毒性靶水平 Γ , 由保序的毒性概率估计得到的估计的MTD定义为:

$$\widehat{\text{MTD}} = \max_{i=1, \dots, K} \{d_i : p_i^* \leq \Gamma\}.$$

特别的, 如果 $p_1^* > \Gamma$, 那么令 $\widehat{\text{MTD}} = d_1$; 如果 $p_K^* < \Gamma$, 那么令 $\widehat{\text{MTD}} = d_K$.

2.2 关于拓展的up-and-down设计保序回归估计的最大耐受剂量

考虑拓展的up-and-down设计, 试验结果是三值反应(不中毒, 轻微中毒, 严重中毒), N 个病人参加试验, 令 $Z_j(n)$ ($j = 1, \dots, K, n = 1, \dots, N$)表示第 n 位病人试验剂量水平 d_j 后的毒性反应指标: $Z_j(n) = 1, 2, 3$ 分别表示没有出现中毒反应, 出现轻微中毒反应和出现严重中毒反应. 并记剂量水平 d_j 下三种毒性反应的概率分别为 P_{1j}, P_{2j}, P_{3j} , 自然地, 有 $P_{1j} + P_{2j} + P_{3j} = 1$, 其中 $P_2(\cdot), P_3(\cdot)$ 是剂量水平的非减函数. 令 X_j, Y_j, N_j 分别表示从试验开始到当前时刻为止记录在剂量水平 d_j 下轻微中毒, 严重中毒以及分配到剂量水平 d_j 的人数. 因到当前时刻为止服用剂量水平 d_j 的毒性反应人数服从多项分布 $M(N_j, P_{1j}, P_{2j}, P_{3j})$, 轻微中毒和严重中毒的毒性概率估计为 $\hat{P}_{2j} = X_j/N_j, \hat{P}_{3j} = Y_j/N_j$, 相应的保序回归估计分别表示为 p_{2j}^*, p_{3j}^* . 给定严重中毒和轻微中毒的毒性靶水平 Γ_1, Γ_2 , 由保序的毒性概率估计得到的估计的MTD定义为:

$$\widehat{\text{MTD}} = \min \left(\max_{i=1, \dots, K} \{d_i : p_{3i}^* \leq \Gamma_1\}, \min_{j=1, \dots, K} \{d_j : p_{2j}^* > \Gamma_2\} \right).$$

特别的, 如果 $p_{31}^* > \Gamma_1$, 那么令 $\max_i \{d_i : p_{3i}^* \leq \Gamma_1, i = 1\} = d_1$; 如果 $p_{2K}^* \leq \Gamma_2$, 那么令 $\min_j \{d_j : p_{2j}^* > \Gamma_2, j = K\} = d_K$.

§3. 模拟研究

为了评估up-and-down设计和拓展的up-and-down设计下基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法的运作特征, 进行了大量的模拟研究. 这里仅给出代表up-and-down设计的BCD II设计和拓展的Narayana设计, 以及拓展的up-and-down设计的模拟结果, 下面首先给出相应的设计.

3.1 设计

3.1.1 BCD II设计(Biased Coin Design II)

对于给定的毒性靶水平 Γ , $0 \leq \Gamma \leq 0.5$, 令所投硬币投中的概率 b 为毒性靶水平的优势比, 即 $b = \Gamma/(1 - \Gamma)$, 若当前第 n 位病人试验剂量水平 d_j , 则对第 $n + 1$ 位病人分配的剂量水平为:

- (I) 剂量水平 d_{j+1} , 如果硬币被投中并且第 n 位病人没有中毒反应($Y_j(n) = 0$);
- (II) 剂量水平 d_j , 如果硬币没有被投中并且第 n 位病人没有中毒反应($Y_j(n) = 0$);
- (III) 剂量水平 d_{j-1} , 如果第 n 位病人有中毒反应($Y_j(n) = 1$).

3.1.2 拓展的Narayana设计

Ivanova (2003) 提出拓展的Narayana设计, 给定取值于 $(0, 1)$ 区间中的任意值的毒性靶水平 Γ , 对由满足 $\Gamma = 1 - (0.5)^{1/k}$ 关系确定对应的 k , 拓展的Narayana设计规则为: 假定当前第 n 位病人试验剂量水平 d_j , 则对第 $n + 1$ 位病人分配的剂量水平为:

- (I) 剂量水平 d_{j-1} , 如果当前剂量水平下估计的毒性概率高于毒性靶水平(即 $X_j(n)/N_j(n) > \Gamma$), 并且服用当前剂量水平 d_j 的连续 k 个病人中至少有一个人中毒;
- (II) 剂量水平 d_{j+1} , 如果当前剂量水平下估计的毒性概率低于毒性靶水平(即 $X_j(n)/N_j(n) < \Gamma$), 并且服用当前剂量水平 d_j 的连续 k 个病人没有中毒发生;
- (III) 剂量水平 d_j , 其它情况.

3.1.3 拓展的up-and-down设计

假定对当前第 n 位病人试验的剂量水平是 d_j , 则对第 $n + 1$ 位病人分配的剂量水平是:

- (I) 剂量水平 d_{j-1} , 如果当前剂量水平下估计的严重中毒的毒性概率高于严重中毒毒性靶水平, 即 $Y_j(n)/N_j(n) > \Gamma_1$;
- (II) 剂量水平 d_{j+1} , 如果当前剂量水平下估计的严重中毒的毒性概率低于严重中毒毒性靶水平, 以及轻微中毒的毒性概率低于轻微中毒毒性靶水平, 即 $Y_j(n)/N_j(n) < \Gamma_1$ 并且 $X_j(n)/N_j(n) < \Gamma_2$;

(III) 剂量水平 d_j , 其它情况.

3.2 模拟比较

选择O'Quigley et al.(1990)研究中的各种剂量—毒性关系. 简要地, 考虑六个剂量水平($d_1 = -1.47, d_2 = -1.1, d_3 = -0.69, d_4 = -0.42, d_5 = 0, d_6 = 0.42$)下的十五种剂量—毒性关系(以下简称为方案), 详见表3.1. 表中第一列用黑体序列数1, 2, \dots , 15表示每种方案, 所在行中给出该方案中每个剂量水平下的毒性概率, 它们也是相应于拓展的up-and-down设计中的严重中毒的剂量—毒性关系模型($P_3(\cdot)$). 前五种方案由单参数模型 $P\{Y_i = 1|d_i\} = \{(\tanh d_i + 1)/2\}^a$ 产生, 中间五种由两参数Logistic模型产生, 而最后五种则是在参数约束为单调的情况下产生的. 对于拓展的up-and-down设计的轻微中毒的剂量—毒性关系($P_2(\cdot)$)仅考虑为单调非减的, 满足 $P_2(\cdot) + P_3(\cdot) \leq 1$. 对于up-and-down设计, 毒性靶水平分别取 $\Gamma = 0.2$ 和 $\Gamma = 1/3$, 而相应的拓展的up-and-down设计毒性靶水平分别取为 $\Gamma_1 = 0.17, \Gamma_2 = 0.15$ 和 $\Gamma_1 = 0.31, \Gamma_2 = 0.57$. 每种情形模拟的样本例数(即样本大小)取为 $N = 25$, 模拟重复次数为1000.

表3.1 模拟中用到的15种剂量—毒性关系(方案)

| 方案 | 剂量水平 | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 1. | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.30 | 0.50 | 0.70 |
| 2. | 0.09 | 0.16 | 0.27 | 0.38 | 0.57 | 0.75 |
| 3. | 0.30 | 0.40 | 0.52 | 0.61 | 0.76 | 0.87 |
| 4. | 0.00 | 0.00 | 0.04 | 0.09 | 0.25 | 0.49 |
| 5. | 0.01 | 0.03 | 0.09 | 0.16 | 0.35 | 0.59 |
| 6. | 0.06 | 0.08 | 0.14 | 0.23 | 0.53 | 0.84 |
| 7. | 0.06 | 0.08 | 0.12 | 0.18 | 0.40 | 0.71 |
| 8. | 0.08 | 0.14 | 0.35 | 0.65 | 0.96 | 1.00 |
| 9. | 0.07 | 0.11 | 0.23 | 0.43 | 0.84 | 0.98 |
| 10. | 0.07 | 0.10 | 0.20 | 0.35 | 0.76 | 0.96 |
| 11. | 0.20 | 0.90 | 0.90 | 0.90 | 0.90 | 0.90 |
| 12. | 0.00 | 0.00 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.50 |
| 13. | 0.00 | 0.00 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.30 |
| 14. | 0.00 | 0.00 | 0.03 | 0.05 | 0.06 | 0.22 |
| 15. | 0.00 | 0.00 | 0.03 | 0.05 | 0.11 | 0.22 |

初始剂量的选择使用启动规则. 即由关系式 $\Gamma = 1 - (0.5)^{1/k}$, 对预先给定的毒性靶水平 Γ 确定对应的 k , 在每个剂量水平下处理每组 k 个病人; 如果一组病人没有观察到中毒反应发生, 那么试验进行下一个相邻的较高剂量水平, 一旦观察到有中毒反应发生, 试验就停止, 并且将试验进行到前一个相邻的较低剂量水平, 然后进入到主要设计当中.

考虑试验过程中对边界剂量分配的处理, 约定: 若当前病人的剂量水平是最低剂量水平, 而下一位病人按规则应分配更低的剂量水平, 则仍分配给下一位病人最低的剂量水平, 同理, 若当前病人的剂量水平是最高剂量水平, 而下一位病人应分配更高的剂量水平, 则仍分配给下一位病人最高剂量水平. 实际中, 上述两种情况的任一情况发生通常剂量空间要被重新给出.

模拟结果见表3.2和表3.3. 表3.2, 表3.3分别对应于两组不同靶水平: 表3.2中, up-and-down设计的毒性靶水平取为 $\Gamma = 0.2$, 而拓展的up-and-down设计毒性靶水平取为 $\Gamma_1 = 0.17$, $\Gamma_2 = 0.15$; 表3.3中, up-and-down设计的毒性靶水平取为 $\Gamma = 1/3$, 而拓展的up-and-down设计毒性靶水平取为 $\Gamma_1 = 0.31$, $\Gamma_2 = 0.57$. 在每个表中, 给出了不同设计下, 使用毒性反应比率和保序回归两种估计方法把每个剂量水平推荐为MTD的百分比. 表中, 每一种方案的第一, 二行分别为BCD II设计两种估计方法的模拟结果, 用B1, B2表示; 第三, 四行分别为拓展的Narayana设计两种估计方法的结果, 用N1, N2表示; 第五, 六行分别为拓展的up-and-down设计两种估计方法的结果, 用U1, U2表示. 进一步, 把1000次模拟中MTD各估计值的最大频率(百分比)用黑体标出.

从以上两表的模拟结果可以看出, 三种设计的两种估计方法基本上都准确地推荐目标剂量水平, 并且三种设计的保序回归估计方法不仅相对其比率估计方法提高了建议的精确度, 而且明显减少了推荐高于目标剂量水平的高毒性剂量水平的机会. 见表3.2方案2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15. 表3.3方案1, 2, 3, 4, 6, 11, 12, 14, 15. 由表3.2方案1, BCD II和拓展的Narayana设计的保序回归估计方法相对保守些, 推荐了邻近且低于目标剂量水平的剂量, 相比之下, 拓展的up-and-down设计的保序回归估计方法不仅推荐的准确, 而且相对其比率估计方法提高了建议的精确度. 表3.2方案6, 拓展的up-and-down设计的比率估计方法推荐了邻近且高于目标剂量水平的剂量, 而拓展的up-and-down设计的保序回归估计方法建议的精确度最高. 表3.3方案5, 7, 8, 9, 10设计的比率估计方法推荐了邻近且高于目标剂量水平的剂量, 见表3.3方案13BCD II和拓展的up-and-down设计的保序回归估计方法相对的保守一些, 推荐了邻近且低于目标剂量水平的剂量. 这充分说明了保序回归估计方法建议的准确性. 表3.2方案10, BCD II设计两种估计方法相对保守些, 推荐了邻近且低于目标剂量水平的剂量, 但BCD II设计保序回归估计方法相对其比率估计方法减少了推荐高于目标剂量水平的较高毒性剂量水平的机会. 拓展的up-and-down设计的保序回归估计方法和拓展的Narayana设计的比率估计方法准确地推荐目标剂量水平, 而拓展的Narayana设计的保序回归估计方法相对的保守一些, 推荐了邻近且低于目标剂量水平的剂量, 拓展的up-and-down设计的比率估计方法推荐了邻近且高于目标剂量水平的剂量. 相比较, 对于拓展的up-and-down设计, 除了表3.3中的方案13以外, 在所有的方案下, 拓展的up-and-down设计的保序回归估计方法都准确地推荐MTD, 并且相对其比率估计方法明显减少了推荐高于目标剂量水平的较高毒性剂量水平的机会; 而且在大部分的方案下, 保序回归估计的MTD被推荐的精确度高于使用比率估计的MTD被推荐的精确度, 这充分说明了使用保序回归的拓展的up-and-down设计符合实际, 伦理和设计的要求, 保护了病人, 防止了病人服用较高毒性剂量水平.

表3.2 ($\Gamma = 0.2; \Gamma_1 = 0.17, \Gamma_2 = 0.15$)

| 方案 | 在各个剂量水平下推荐百分比 | | | | | |
|----|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 1. | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.30 | 0.50 | 0.70 |
| B1 | 12.2 | 31.0 | 31.5 | 20.4 | 4.3 | 0.6 |
| B2 | 9.8 | 37.4 | 36.9 | 14.7 | 1.1 | 0.1 |
| N1 | 10.4 | 29.0 | 38.5 | 18.2 | 3.7 | 0.2 |
| N2 | 11.1 | 39.7 | 35.6 | 11.8 | 1.6 | 0.2 |
| U1 | 7.4 | 25.8 | 28.1 | 27.3 | 9.4 | 2.0 |
| U2 | 11.1 | 31.9 | 33.4 | 19.6 | 3.9 | 0.1 |
| 2. | 0.09 | 0.16 | 0.27 | 0.38 | 0.57 | 0.75 |
| B1 | 24.9 | 38.3 | 25.2 | 9.9 | 1.6 | 0.1 |
| B2 | 30.9 | 39.8 | 23.4 | 5.3 | 0.6 | 0. |
| N1 | 21.6 | 41.5 | 28.7 | 7.2 | 0.7 | 0.3 |
| N2 | 30.2 | 43.8 | 21.1 | 4.2 | 0.7 | 0. |
| U1 | 16.5 | 39.4 | 25.2 | 15.2 | 3.2 | 0.5 |
| U2 | 28.8 | 41.1 | 22.9 | 6.3 | 0.9 | 0. |
| 3. | 0.30 | 0.40 | 0.52 | 0.61 | 0.76 | 0.87 |
| B1 | 68.0 | 24.3 | 6.6 | 1.0 | 0.1 | 0. |
| B2 | 94.7 | 4.6 | 0.5 | 0.2 | 0. | 0. |
| N1 | 91.5 | 7.7 | 0.6 | 0.2 | 0. | 0. |
| N2 | 96.8 | 2.9 | 0.1 | 0.2 | 0. | 0. |
| U1 | 84.4 | 12.7 | 2.1 | 0.4 | 0.4 | 0. |
| U2 | 93.3 | 5.4 | 0.9 | 0.3 | 0.1 | 0. |
| 4. | 0.0 | 0.0 | 0.04 | 0.09 | 0.25 | 0.49 |
| B1 | 0. | 2.9 | 16.8 | 40.2 | 31.7 | 8.4 |
| B2 | 0. | 1.3 | 16.7 | 51.4 | 27.9 | 2.7 |
| N1 | 0. | 0.8 | 11.3 | 39.3 | 37.6 | 11.0 |
| N2 | 0. | 0.8 | 15.2 | 46.7 | 35.3 | 2.0 |
| U1 | 0. | 3.2 | 17.1 | 46.7 | 26.3 | 6.7 |
| U2 | 0. | 2.7 | 18.5 | 54.1 | 23.8 | 0.9 |
| 5. | 0.01 | 0.03 | 0.09 | 0.16 | 0.35 | 0.59 |
| B1 | 1.2 | 11.6 | 28.6 | 37.3 | 18.1 | 3.2 |
| B2 | 0.5 | 10.2 | 31.2 | 45.7 | 12.0 | 0.4 |
| N1 | 0.5 | 6.9 | 28.9 | 39.3 | 21.9 | 2.5 |
| N2 | 0.2 | 9.9 | 31.5 | 42.9 | 15.1 | 0.4 |
| U1 | 0.8 | 9.5 | 22.9 | 39.2 | 21.1 | 6.5 |
| U2 | 0.7 | 10.3 | 29.7 | 44.8 | 14.1 | 0.4 |

表3.2 (续) ($\Gamma = 0.2; \Gamma_1 = 0.17, \Gamma_2 = 0.15$)

| 方案 | 在各个剂量水平下推荐百分比 | | | | | |
|-----|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 6. | 0.06 | 0.08 | 0.14 | 0.23 | 0.53 | 0.84 |
| B1 | 6.1 | 21.2 | 36.1 | 29.2 | 7.2 | 0.2 |
| B2 | 4.8 | 25.7 | 38.8 | 28.4 | 2.3 | 0. |
| N1 | 7.5 | 18.8 | 33.6 | 32.4 | 7.6 | 0.1 |
| N2 | 8.1 | 25.0 | 37.2 | 27.3 | 2.4 | 0. |
| U1 | 2.8 | 17.1 | 25.6 | 39.1 | 14.4 | 1.0 |
| U2 | 5.2 | 18.2 | 39.3 | 34.8 | 2.4 | 0.1 |
| 7. | 0.06 | 0.08 | 0.12 | 0.18 | 0.4 | 0.71 |
| B1 | 7.3 | 14.3 | 28.1 | 37.5 | 11.8 | 1.0 |
| B2 | 5.1 | 17.3 | 32.2 | 39.6 | 5.3 | 0.5 |
| N1 | 7.2 | 13.7 | 30.4 | 34.4 | 12.4 | 1.9 |
| N2 | 7.6 | 19.0 | 32.8 | 33.9 | 6.6 | 0.1 |
| U1 | 3.5 | 9.7 | 21.7 | 39.0 | 21.2 | 4.9 |
| U2 | 4.0 | 12.0 | 30.3 | 44.0 | 9.3 | 0.4 |
| 8. | 0.08 | 0.14 | 0.35 | 0.65 | 0.96 | 1.0 |
| B1 | 28.6 | 46.3 | 21.8 | 3.3 | 0. | 0. |
| B2 | 27.6 | 59.0 | 13.1 | 0.3 | 0. | 0. |
| N1 | 21.8 | 48.7 | 27.1 | 2.3 | 0.1 | 0. |
| N2 | 27.1 | 61.7 | 10.8 | 0.4 | 0. | 0. |
| U1 | 14.5 | 51.9 | 25.6 | 7.5 | 0.5 | 0. |
| U2 | 26.8 | 58.8 | 13.5 | 0.9 | 0. | 0. |
| 9. | 0.07 | 0.11 | 0.23 | 0.43 | 0.84 | 0.98 |
| B1 | 19.4 | 35.6 | 34.8 | 9.9 | 0.3 | 0. |
| B2 | 15.9 | 49.2 | 30.5 | 4.4 | 0. | 0. |
| N1 | 14.1 | 35.9 | 39.4 | 10.2 | 0.4 | 0. |
| N2 | 17.1 | 48.1 | 31.8 | 2.9 | 0.1 | 0. |
| U1 | 6.5 | 37.8 | 29.9 | 24.2 | 1.6 | 0. |
| U2 | 13.7 | 44.6 | 36.5 | 5.2 | 0. | 0. |
| 10. | 0.07 | 0.1 | 0.2 | 0.35 | 0.76 | 0.96 |
| B1 | 13.6 | 34.6 | 33.9 | 15.9 | 2.0 | 0. |
| B2 | 12.5 | 40.2 | 39.0 | 8.2 | 0.1 | 0. |
| N1 | 11.6 | 30.7 | 43.2 | 13.4 | 1.1 | 0. |
| N2 | 13.6 | 43.3 | 36.3 | 6.6 | 0.2 | 0. |
| U1 | 7.5 | 28.2 | 26.9 | 33.0 | 4.0 | 0.4 |
| U2 | 10.7 | 34.4 | 41.7 | 12.8 | 0.4 | 0. |

表3.2 (续) ($\Gamma = 0.2; \Gamma_1 = 0.17, \Gamma_2 = 0.15$)

| 方案 | 在各个剂量水平下推荐百分比 | | | | | |
|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 11. | 0.20 | 0.90 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| B1 | 96.5 | 3.3 | 0.2 | 0. | 0. | 0. |
| B2 | 100. | 0. | 0. | 0. | 0. | 0. |
| N1 | 90.6 | 9.4 | 0. | 0. | 0. | 0. |
| N2 | 99.9 | 0.1 | 0. | 0. | 0. | 0. |
| U1 | 72.0 | 28.0 | 0. | 0. | 0. | 0. |
| U2 | 100. | 0. | 0. | 0. | 0. | 0. |
| 12. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.50 |
| B1 | 0. | 0.9 | 5.2 | 24.3 | 59.0 | 10.6 |
| B2 | 0. | 0.8 | 3.9 | 24.5 | 67.9 | 2.9 |
| N1 | 0. | 0.2 | 4.3 | 13.6 | 55.1 | 26.8 |
| N2 | 0. | 0.3 | 3.8 | 18.7 | 74.2 | 3.0 |
| U1 | 0. | 1.0 | 6.2 | 28.8 | 55.0 | 9.0 |
| U2 | 0. | 0.8 | 5.1 | 33.7 | 59.0 | 1.4 |
| 13. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.30 |
| B1 | 0. | 0.5 | 4.9 | 20.3 | 45.2 | 29.1 |
| B2 | 0. | 0.3 | 3.0 | 23.8 | 56.4 | 16.5 |
| N1 | 0. | 0.1 | 3.2 | 15.2 | 41.1 | 40.4 |
| N2 | 0. | 0.2 | 3.2 | 19.5 | 61.2 | 15.9 |
| U1 | 0. | 2.8 | 11.4 | 29.4 | 45.5 | 10.9 |
| U2 | 0. | 2.6 | 11.2 | 27.3 | 51.3 | 7.6 |
| 14. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.06 | 0.22 |
| B1 | 0. | 0.6 | 2.6 | 13.5 | 45.6 | 37.7 |
| B2 | 0. | 0.4 | 2.8 | 11.3 | 52.2 | 33.3 |
| N1 | 0. | 0. | 2.0 | 8.6 | 34.3 | 55.1 |
| N2 | 0. | 0.1 | 2.3 | 9.9 | 58.7 | 29.0 |
| U1 | 0. | 2.7 | 7.8 | 19.3 | 52.5 | 17.7 |
| U2 | 0. | 2.5 | 7.3 | 18.7 | 55.9 | 15.6 |
| 15. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.11 | 0.22 |
| B1 | 0. | 0.8 | 4.0 | 20.7 | 41.0 | 33.5 |
| B2 | 0. | 0.6 | 3.4 | 20.4 | 50.5 | 25.1 |
| N1 | 0. | 0.5 | 3.2 | 12.9 | 40.5 | 42.9 |
| N2 | 0. | 0.2 | 2.9 | 17.6 | 57.1 | 22.2 |
| U1 | 0. | 2.4 | 11.1 | 32.3 | 38.4 | 15.8 |
| U2 | 0. | 2.0 | 9.4 | 31.7 | 43.1 | 13.8 |

表3.3 ($\Gamma = 1/3; \Gamma_1 = 0.31, \Gamma_2 = 0.57$)

| 方案 | 在各个剂量水平下推荐百分比 | | | | | |
|----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 1. | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.30 | 0.50 | 0.70 |
| B1 | 3.3 | 15.0 | 27.1 | 33.8 | 17.0 | 3.8 |
| B2 | 1.0 | 16.5 | 32.8 | 41.7 | 7.6 | 0.4 |
| N1 | 1.4 | 10.3 | 29.9 | 38.0 | 18.8 | 1.6 |
| N2 | 1.5 | 13.1 | 37.3 | 39.6 | 8.2 | 0.3 |
| U1 | 1.1 | 7.6 | 23.9 | 38.4 | 22.8 | 6.2 |
| U2 | 0.7 | 10.8 | 36.9 | 40.2 | 11.1 | 0.3 |
| 2. | 0.09 | 0.16 | 0.27 | 0.38 | 0.57 | 0.75 |
| B1 | 8.1 | 22.8 | 32.2 | 25.1 | 10.2 | 1.6 |
| B2 | 5.2 | 29.4 | 37.9 | 23.3 | 4.0 | 0.2 |
| N1 | 3.2 | 21.0 | 39.0 | 28.2 | 8.0 | 0.6 |
| N2 | 4.5 | 27.4 | 44.3 | 20.7 | 3.0 | 0.1 |
| U1 | 2.5 | 15.6 | 34.6 | 30.5 | 14.2 | 2.6 |
| U2 | 2.9 | 28.3 | 36.5 | 27.8 | 4.5 | 0. |
| 3. | 0.30 | 0.40 | 0.52 | 0.61 | 0.76 | 0.87 |
| B1 | 45.9 | 33.3 | 15.0 | 5.0 | 0.7 | 0.1 |
| B2 | 71.5 | 20.7 | 6.2 | 1.5 | 0.1 | 0. |
| N1 | 58.5 | 31.3 | 8.9 | 1.1 | 0.2 | 0. |
| N2 | 71.5 | 24.0 | 4.0 | 0.3 | 0.2 | 0. |
| U1 | 49.7 | 29.9 | 15.6 | 4.2 | 0.6 | 0. |
| U2 | 65.8 | 25.1 | 7.5 | 1.6 | 0. | 0. |
| 4. | 0.0 | 0.0 | 0.04 | 0.09 | 0.25 | 0.49 |
| B1 | 0. | 0.5 | 4.5 | 30.0 | 41.8 | 23.2 |
| B2 | 0. | 0. | 0.9 | 35.1 | 53.8 | 10.2 |
| N1 | 0. | 0.1 | 1.8 | 18.1 | 53.9 | 26.1 |
| N2 | 0. | 0. | 1.6 | 27.4 | 60.8 | 10.2 |
| U1 | 0. | 0. | 2.7 | 18.6 | 43.6 | 35.1 |
| U2 | 0. | 0.1 | 1.6 | 29.7 | 59.3 | 9.3 |
| 5. | 0.01 | 0.03 | 0.09 | 0.16 | 0.35 | 0.59 |
| B1 | 0.1 | 3.2 | 13.8 | 37.8 | 33.6 | 11.5 |
| B2 | 0. | 1.1 | 11.2 | 50.6 | 34.4 | 2.7 |
| N1 | 0. | 0.9 | 8.9 | 36.3 | 40.7 | 13.2 |
| N2 | 0. | 1.1 | 10.6 | 49.4 | 35.8 | 3.1 |
| U1 | 0.1 | 0.5 | 6.9 | 29.6 | 41.8 | 21.1 |
| U2 | 0. | 0.8 | 9.1 | 47.9 | 39.3 | 2.9 |

表3.3 (续) ($\Gamma = 1/3; \Gamma_1 = 0.31, \Gamma_2 = 0.57$)

| 方案 | 在各个剂量水平下推荐百分比 | | | | | |
|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 6. | 0.06 | 0.08 | 0.14 | 0.23 | 0.53 | 0.84 |
| B1 | 1.6 | 9.3 | 25.5 | 42.1 | 19.8 | 1.7 |
| B2 | 0.5 | 4.2 | 24.1 | 64.3 | 6.8 | 0.1 |
| N1 | 0.9 | 4.7 | 18.0 | 50.7 | 24.5 | 1.2 |
| N2 | 0.9 | 4.7 | 24.7 | 60.6 | 9.0 | 0.1 |
| U1 | 0.8 | 2.7 | 16.3 | 42.1 | 33.9 | 4.2 |
| U2 | 0.4 | 3.2 | 24.3 | 62.8 | 9.1 | 0.2 |
| 7. | 0.06 | 0.08 | 0.12 | 0.18 | 0.4 | 0.71 |
| B1 | 1.0 | 5.3 | 17.2 | 38.3 | 32.8 | 5.4 |
| B2 | 0.5 | 2.7 | 14.4 | 59.4 | 22.4 | 0.6 |
| N1 | 0.9 | 3.1 | 12.0 | 38.5 | 38.8 | 6.7 |
| N2 | 1.1 | 4.3 | 12.8 | 56.0 | 24.8 | 1.0 |
| U1 | 0.7 | 2.0 | 8.1 | 34.5 | 41.1 | 13.6 |
| U2 | 0.6 | 2.6 | 12.9 | 55.2 | 28.0 | 0.7 |
| 8. | 0.08 | 0.14 | 0.35 | 0.65 | 0.96 | 1.0 |
| B1 | 11.5 | 38.8 | 39.1 | 9.9 | 0.7 | 0. |
| B2 | 7.0 | 60.7 | 31.1 | 1.2 | 0. | 0. |
| N1 | 4.0 | 34.3 | 49.0 | 12.2 | 0.5 | 0. |
| N2 | 4.6 | 50.5 | 42.6 | 2.3 | 0. | 0. |
| U1 | 4.3 | 27.4 | 44.7 | 21.6 | 2.0 | 0. |
| U2 | 4.9 | 50.0 | 42.4 | 2.7 | 0. | 0. |
| 9. | 0.07 | 0.11 | 0.23 | 0.43 | 0.84 | 0.98 |
| B1 | 3.8 | 26.9 | 39.4 | 27.7 | 2.1 | 0.1 |
| B2 | 1.4 | 25.4 | 58.3 | 14.9 | 0. | 0. |
| N1 | 1.5 | 16.6 | 43.8 | 34.1 | 4.0 | 0. |
| N2 | 1.6 | 23.2 | 54.8 | 20.1 | 0.3 | 0. |
| U1 | 1.0 | 13.7 | 37.0 | 38.2 | 9.9 | 0.2 |
| U2 | 1.6 | 20.1 | 58.1 | 19.9 | 0.3 | 0. |
| 10. | 0.07 | 0.1 | 0.2 | 0.35 | 0.76 | 0.96 |
| B1 | 3.9 | 20.0 | 36.3 | 33.8 | 5.9 | 0.1 |
| B2 | 0.7 | 16.9 | 50.8 | 31.3 | 0.3 | 0. |
| N1 | 2.2 | 12.4 | 38.2 | 38.1 | 9.1 | 0. |
| N2 | 1.7 | 16.8 | 47.6 | 33.3 | 0.6 | 0. |
| U1 | 0.8 | 10.3 | 31.5 | 38.0 | 19.2 | 0.2 |
| U2 | 0.9 | 13.8 | 48.0 | 36.6 | 0.7 | 0. |

表3.3 (续) ($\Gamma = 1/3; \Gamma_1 = 0.31, \Gamma_2 = 0.57$)

| 方案 | 在各个剂量水平下推荐百分比 | | | | | |
|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | d_1 | d_2 | d_3 | d_4 | d_5 | d_6 |
| 11. | 0.20 | 0.90 | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| B1 | 93.5 | 5.9 | 0.5 | 0.1 | 0. | 0. |
| B2 | 100. | 0. | 0. | 0. | 0. | 0. |
| N1 | 76.6 | 23.4 | 0. | 0. | 0. | 0. |
| N2 | 99.9 | 0.1 | 0. | 0. | 0. | 0. |
| U1 | 63.0 | 37.0 | 0. | 0. | 0. | 0. |
| U2 | 100. | 0. | 0. | 0. | 0. | 0. |
| 12. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.50 |
| B1 | 0. | 0.1 | 0.6 | 13.5 | 56.9 | 28.9 |
| B2 | 0. | 0. | 0. | 5.1 | 86.8 | 8.1 |
| N1 | 0. | 0. | 0.8 | 3.8 | 52.0 | 43.4 |
| N2 | 0. | 0. | 0.6 | 5.1 | 82.4 | 11.9 |
| U1 | 0. | 0. | 0.3 | 4.8 | 50.1 | 44.8 |
| U2 | 0. | 0. | 0.1 | 6.6 | 83.6 | 9.7 |
| 13. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.10 | 0.30 |
| B1 | 0. | 0. | 1.4 | 8.4 | 42.5 | 47.7 |
| B2 | 0. | 0. | 0.1 | 3.5 | 53.5 | 42.9 |
| N1 | 0. | 0. | 0.2 | 3.7 | 29.7 | 66.4 |
| N2 | 0. | 0. | 0.3 | 4.0 | 44.8 | 50.9 |
| U1 | 0. | 0.1 | 0.7 | 6.3 | 40.8 | 52.1 |
| U2 | 0. | 0. | 0.7 | 5.7 | 57.5 | 36.1 |
| 14. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.06 | 0.22 |
| B1 | 0. | 0.1 | 0.6 | 5.7 | 35.2 | 58.4 |
| B2 | 0. | 0. | 0. | 0.8 | 35.1 | 64.1 |
| N1 | 0. | 0. | 0.9 | 1.3 | 15.9 | 81.9 |
| N2 | 0. | 0. | 0.8 | 1.7 | 27.6 | 69.9 |
| U1 | 0. | 0.2 | 0.7 | 5.3 | 34.5 | 59.3 |
| U2 | 0. | 0.1 | 0.8 | 4.1 | 45.2 | 49.8 |
| 15. | 0.0 | 0.0 | 0.03 | 0.05 | 0.11 | 0.22 |
| B1 | 0. | 0. | 1.0 | 8.2 | 34.3 | 56.5 |
| B2 | 0. | 0. | 0.1 | 3.5 | 32.2 | 64.2 |
| N1 | 0. | 0. | 0.6 | 3.2 | 18.1 | 78.1 |
| N2 | 0. | 0. | 0.4 | 4.9 | 27.8 | 66.9 |
| U1 | 0. | 0. | 0.9 | 9.4 | 33.3 | 56.4 |
| U2 | 0. | 0. | 0.3 | 8.0 | 43.0 | 48.7 |

§4. 结 论

我们对毒性分级的拓展的up-and-down设计给出了基于保序回归估计的最大耐受剂量确定方法. 经过大量模拟, 结果表明: 基于保序回归估计最大耐受剂量确定方法提高了MTD推荐的准确性和建议的精确度, 相对于比率估计明显减少了推荐高于MTD的较高毒性剂量水平的机会, 有效地保护了病人, 防止了病人暴露在较高毒性剂量水平下, 符合实际和伦理以及设计的要求, 因而拓展的up-and-down设计与保序回归估计一起对I期临床试验设计实现了有意义的改善.

参 考 文 献

- [1] Ayer, M., Brunk, H.D., Ewing, G.M., Reid, W.T. and Silverman, E., An empirical distribution function for sampling with incomplete information, *Annals of Mathematical Statistics*, **26**(1955), 641–647.
- [2] Barlow, R.E., Bartholomew, D.J., Bremner, J.M. and Brunk, H.D., *Statistical Inference under Order Restrictions*, Wiley: New York, 1972.
- [3] Ivanova, A., Montazer-Haghighi, A., Mohanty, S.G. and Durham, S., Improved up-and-down designs for phase I trials, *Statistics in Medicine*, **22**(2003), 69–82.
- [4] O’Quigley, J., Pepe, M., Fisher, L., Continual reassessment method: A practical design for Phase I clinical trials in cancer, *Biometrics*, **46**(1990), 33–48.
- [5] Robertson, T., Wright, F.T. and Dykstra, R.L., *Order Restricted Statistical Inference*, Wiley: New York, 1988.
- [6] Stylianou, M., Flournoy, N., Dose finding using the biased coin up-and-down design and isotonic regression, *Biometrics*, **58**(1)(2002), 171–177.
- [7] Stylianou, M., Proschan, M. and Flournoy, N., Estimating the probability of toxicity at the target dose following an up-and-down design, *Statistics in Medicine*, **22**(2003), 535–543.

The Method Based on the Isotonic Regression Estimation for Identifying the Maximum Tolerated Dose

WANG XUELI^{1,2} ZHANG ZHONGZHAN² TAO JIAN³ SHI NINGZHONG³

(¹Department of Mathematics, Daqing Petroleum Institute, Daqing, 163318)

(²College of Applied Sciences, Beijing University of Technology, Beijing, 100124)

(³School of Mathematics and Statistics, Northeast Normal University, Changchun, 130024)

One of the primary objectives of a phase I study is to evaluate toxicity at different dose levels and recommend the maximum tolerated dose (MTD). We give an extend up-and-down design method based on the isotonic regression estimation for identifying MTD. Through a lot of simulations, it shows that the design based on isotonic regression for identifying the maximum tolerated dose has improved the accuracy of recommending MTD. It apparently protects patients efficiently and prevents patients from excessive trials under the higher toxicity dose level and makes a great significance in phase I clinical trials design.

Keywords: Phase I clinical trials, toxicity-study, maximum tolerated dose, isotonic regression.

AMS Subject Classification: 62P10.