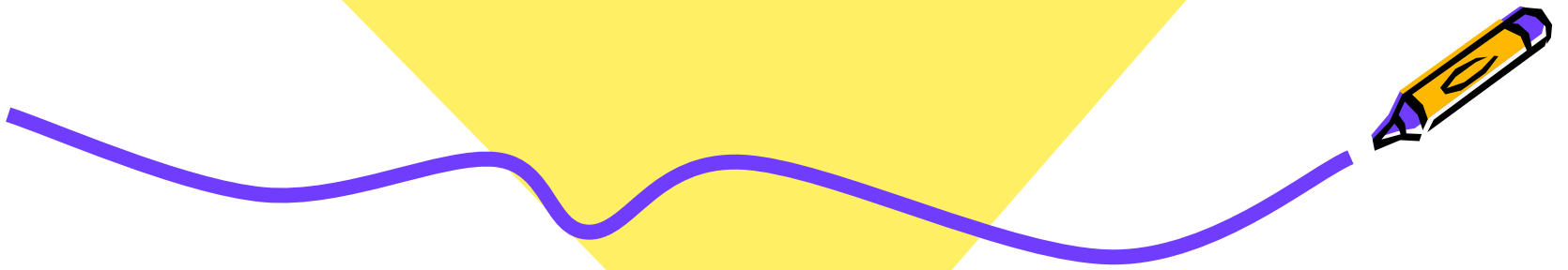




第I 相臨床試験



Phase I clinical trial

- Maximum tolerated dose (MTD)

可能性のある臨床効果に見合う(アクセプトできる)毒性の検討を行います。



- 例えばX+Y+Zという組み合わせで、Xはphase I, Yはphase IIを既に終了し、Zは既にphase IIIを終了しているとします。しかしこのような場合はphase Iと考えます。現在アメリカでは癌患者さんの2%が小規模臨床試験に参加していると言われています。



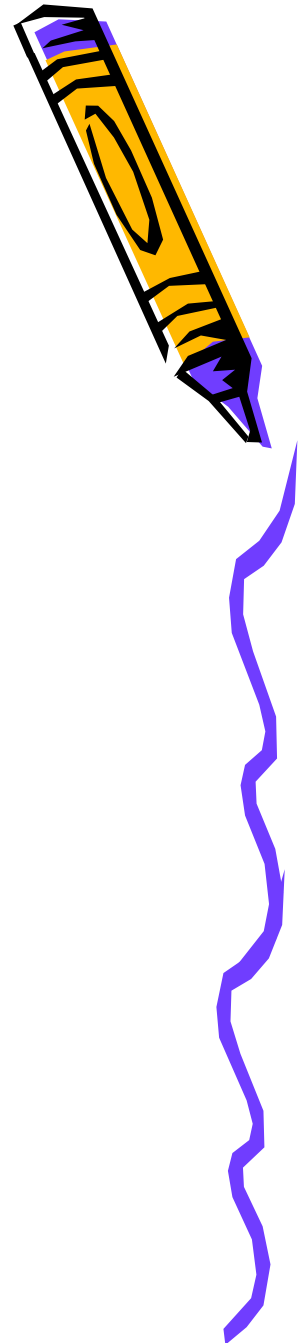
抗がん治療を例に。。。

- (1) 少なくとも8 - 12週の生存が期待される患者であるべき。
- (2) 一般状態がある程度よいこと。 [例, a minimum Karnofsky Performance Status (KPS) of 80]
- (3) 前治療を2 - 6週前に終了していることが望ましい。
- (4) 主要臓器が新治療に耐えうることが予想されること。



プロトコール

- (1) 患者の選別と診断
- (2) 薬物について
- (3) 副作用の種類
- (4) 治療効果の定義
- (5) 臨床試験を受けるものの利益(可能性をかまわない)



デザイン

- 開始量
- 1回にどの程度増量するか？
- 個々の容量で何人の対象を選ぶか？
- 増量する基準、臨床試験を中止する基準、MTDの算出方法を予め決めておく。



基本原理

- 第I相臨床試験の目的はMTDを知ることである。そのため、理論上副作用の発生しない低容量の患者さんを多くリクルートすることは望ましくない。何故なら、MTDも判らなければ、患者さんにとって何のメリットもないからである。
- 同時に、患者さんに高容量すぎる薬剤を与えることも、極力避けなくてはならない。
- もちろん、その辺がわからないから第I相臨床試験を行うわけであるが、それでも細心の注意が払われるべきである。



第I相臨床試験：典型的な対象数

- 1種類の容量あたり6人
- 個々のレベル3人
- 対象患者は6人から30人程度
- がん患者さんを対象とした場合、毒性は患者さんにより大きくことなることがあるため、第I相臨床試験を経たあとも注意して試験を進めなくてはならない。



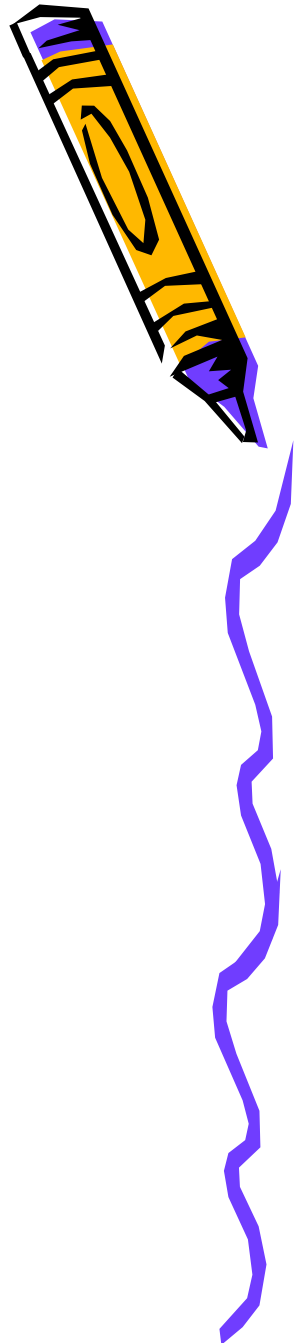
増量

- (1) 安全な開始量は、動物実験や他の種類の疾病をもつ患者に用いられていれば、その容量を参照とする。
- (2) 典型的には、腫瘍をもたない動物の10%が死亡する容量の10分の1から開始する。
- (3) 予め、耐えられない容量とは何か決めておく。耐えられない容量が決まれば、その一歩手前の最大耐容量が決定する。
- (4) すなわち、少ない量から一定のルールに従って徐々に増やしていく。



Modified Fibonacci

- Starting dose (=100%)
- Second dose (=200%)
- Third dose (=200% x 167% = 334%)
- Forth dose (=334% x 150% = 501%)
- Fifth dose (= 501% x 133% = 666%)
- Sixth dose (=666% x 133% = 886%)
- Seventh dose (=886% x 133%



増量の具体的方法(例)

- 通常1回に3人の対象に治療し、一定期間副作用の出現を確認する。そして、副作用が無ければ、次の量へと増量する。
- 結論は次の図に集約されている。



