

Phase I Clinical Trial

動物実験が終わり FDA が臨床試験に移行することを許可したら、phase I clinical trial に入ります。この phase では健丈人に対して可能性のある毒性を検討し、耐用量を決定します。まず何を持って毒性とするかを事前に予測しておきます。例えば吐気、腹痛の可能性があるとすると、まず問題がないであろう量から始め、少しずつ増やしていきます。そして通常 3 人に 1 人の割合で副作用が出現したら中止します。しかし、必ずしも高用量が強い効果を示すとは限らない点に注意します。

通常は randomize しません、気分が重いなど精神的な影響を受けやすい症状においては randomization した方が適切な場合もあります。また薬剤 X, Y, Z を使用するような場合で、X は phase I, Y は phase II, Z は phase III のようなとき、phase I と考えます。抗癌剤など健丈人に投与することが倫理的に問題な場合、患者さんに投与されます。例えば手術不能の進行肺癌患者(performance status: PS 3)に対して抗癌剤 Q を低用量と高用量に分けて投与し、耐用量と副作用を検討する場合は phase I clinical trial に含まれます。一方高用量の抗癌剤 Q を進行肺癌患者(PS 0, 1, 2, or 3)に対して投与したところ 1 人で腫瘍の縮小をみたが、3 人で重大な副作用を合併した、などという場合は phase II となります。

Phase I drug trials の際、いくつかのルールがあります。

- (1) 初期量は動物実験における毒性試験で決定します。安全確保のため体表面積の 2/3 量を用います。
- (2) 増量する際、同じ人には投与しません。別の人をお願いします。
- (3) 増量は初期大きく、予想される耐用量に近づくにつれ小刻みに増量します。
- (4) 毒性を示さないことが予測される範囲の用量では 3 15 人に対して投与しますが、副作用が見られ始めたら 6 20 人に増やします。しかし人数の選定に統計学的根拠はありません。
- (5) 仮に癌患者さんに用いたとしても、あくまで安全性、耐用量の試験であるので、効果が全くないからといって phase II への移行を中断する理由にはなりません。
- (6) 通常は薬用量が増えると効果と副作用もあがると考えられます。だから maximum tolerated dose (MTD) があるわけですが、免疫療法、抗ウイルス療法、ホルモンなどにおいて必ずしも当てはまりません。
- (7) 毒性が軽いことが予想される場合には健丈人をお願いしますが、抗癌剤などの中にははじめから強い毒性が予想される場合には重症の患者さんに対して投与されず。
- (8) 薬理学的情報収集も大きな目的の 1 つです。
- (9) phase I trials は多くの種類の疾患を対象に行なわれることがあります。

薬剤増量の仕方

下記の数値はどのように増えているかわかりますか？

1 1 2 3 5 8 13 21 34

それぞれの数は前 2 つの数値の合計になっています。これを Fibonacci pattern と呼びます。薬剤増量ではこのパターンを使用していました。

$X = X$ (初期量)

$X + 1/1 X = 2X$

$2X + 1/2X = 2.5X$

$2.5X + 1/3X = 2.9X$

$2.9X + 1/5X = 3.1X$

$3.1X + 1/8X = 3.2X$

etc.

しかし現代では単純に

$X, 2X, 3X, 4X, 5X, \text{etc}$

と増量します。

毒性が認められた場合は増量を中止しますが、認められなかった場合、限りなく増量すべきなのでしょうか？

例 1 : 6 人の患者さんをそれぞれの薬用量に割り付けました。プロトコールで決められた副作用が認められた場合、1 段階少ない用量をもって MTD とします。

例 2 : 6 人の患者さんをそれぞれの薬用量に割り付けました。プロトコールで決められた副作用が認められた場合、1 段階少ない用量を再度新しい 6 人を用いて検討します。この段階で副作用が認められたら、更にもう 1 段階少ない用量を再度新しい 6 人に試します。つまり 12 人が全く副作用を示さない用量をもって MTD とします。

例 3 :

3 人にある用量を投与し誰も副作用を呈しなかったならば、3 人に次の量を与えます。

もしも 3 人にある用量を投与し 1 人に副作用を認めたら、更にあたたな 2 人に同量を投与し、副作用を認めなければ次の用量を新たな 5 人に試します。2 人のうち 1 人が副作用をもったら、今回と次の用量の中間を新たな 5 人に試します。もしも 2 人のうち 2 人ともが副作用を示したら、今回と前回の用量の中間を新たな 5 人に試します。もしも 3 人にある用量を投与し 2 人が副作用を示したならば、新たな 5 人に対して今回量と前回量の中間量を投与します。

用量依存性副作用評価

ある新薬の phase I trial を行なっています。1 mg/kg から 100 mg/kg の量を試しています。各用量 10 人ずつ行ないました。r は眠気を訴えた人の数です。Log10D はそれぞれの容量を \log_{10} で transformation したものです。半数の人が眠気を訴える用量 ED_{50} , 10%の人が眠気を訴える ED_{10} はいくつですか？

. list

	Dose	N	r	log10D
1.	1	10	2	0
2.	3	10	3	.4771213
3.	10	10	5	1
4.	30	10	7	1.477121

5.	100	10	8	2
----	-----	----	---	---

```
. bprobit r N log10D
```

```
Probit estimates
```

```
Number of obs = 50
LR chi2(1) = 10.90
Prob > chi2 = 0.0010
Pseudo R2 = 0.1573
```

```
Log likelihood = -29.206119
```

-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
_outcome	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
log10D	.8891643	.2824513	3.148	0.002	.33557	1.442759
_cons	-.8805455	.337971	-2.605	0.009	-1.542956	-.2181346

$$\log_{10}(\text{dose}) = -0.8805455 + 0.8891642 x$$

50%の人に眠気を起こさせる量をED₅₀とします。

$$d^* = -(-0.881) / 0.889 = 0.99 \quad \text{ED}_{50} = 10^{0.99} = 9.8$$

よって約 10 mg/kg を投与すると約半数の人が眠気を訴えることが予想されます。

それではED₁₀ やED₃₀はどうでしょうか？ 適当な統計学のうしろにあるz table を参照してください。

pが0.10の時、zは1.28です。

$$d^* = -1.28 - (-0.881) / 0.889 = -0.45 \quad \text{ED}_{10} = 10^{-0.45} = 0.4$$

となります。

2 薬剤の比較

2 薬剤のデータを比較する際、用量がバラバラであるとしします。このようなデータを評価するためにはprobit model あるいはlogit model (natural log)を用います。Probit model では $\log_{10}(\text{dose})$ を用い、logit model では $\ln_e(\text{dose})$ を用います。

薬剤 A は従来の薬、薬剤 B はゾロの薬です。2 つとも眠気が副作用としてあります。どちらの方がどれくらい眠気を併発しにくいですか？

薬剤 A

	dose	r	N	log10N
1.	3.4	0	33	.53
2.	5.2	5	32	.72
3.	7	11	38	.85
4.	8.5	14	37	.93
5.	10.5	18	40	1
6.	13	21	37	1.11
7.	18	23	31	1.23
8.	21	30	37	1.32
9.	28	27	30	1.45

薬剤 B

	dose	r	N	log10N
1.	6.4	2	40	.82
2.	10	10	30	1
3.	14	18	40	1.15
4.	21.5	21	35	1.13
5.	29	27	37	1.46

まずは薬剤 A を probit model で解析してみます。

```
. bprobit r N log10D
```

Probit estimates

```
Number of obs = 315  
LR chi2(1) = 113.31  
Prob > chi2 = 0.0000  
Pseudo R2 = 0.2600
```

Log likelihood = -161.2252

```
-----  
_outcome |      Coef.   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Conf. Interval]  
-----+-----  
log10D |  3.368615   .3630201    9.279  0.000    2.657108   4.080121  
_cons | -3.517751   .38384     -9.165  0.000   -4.270064  -2.765439  
-----
```

$d^* = -(-3.52)/3.37 = 1.045$, $LD50 = 10^{1.045} = 11.1$

それではもう1つ薬剤 B と比較してみましょう。

```
. bprobit r N log10D
```

Probit estimates

```
Number of obs = 182  
LR chi2(1) = 45.72  
Prob > chi2 = 0.0000  
Pseudo R2 = 0.1839
```

Log likelihood = -101.43056

_outcome	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
log10D	3.034919	.4817398	6.300	0.000	2.090726	3.979111
_cons	-3.729021	.579644	-6.438	0.000	-4.864358	-2.593683

$$d^* = -(-3.72)/3.03 = 1.228, \text{ LD50} = 10^{1.228} = 16.9$$

このような場合には「薬剤 A は薬剤 B の 66%potent である」という表現を用います。効果を検討するの少ない用量で同じ効果を得ることができるのですが、副作用であれば逆です。つまり同じ用量でも B の方が眠気催しにくいことになります。

まとめ

薬剤 B は A に比較して眠気を起こしにくく、その程度は 66%です。

Dose Response

抗アルドステロン剤について Phase I trial を行ないました。それぞれの dose に対して 5 人の健康な人に協力してもらい低カリウム血症が出現しないか検討しました。用量とカリウムの値には相関があるといえるでしょうか？

	100mg	50mg	25mg	placebo
1.	2.7	4.7	4.5	4.9
2.	3.5	4	5.8	6
3.	4	4.4	3.8	4.9
4.	3.9	4.7	4.3	4.6
5.	5.1	3.5	4.4	5

```
. list
```

```
      dose      k
  1.    100     2.7
  2.    100     3.5
  3.    100      4
  4.    100     3.9
  5.    100     5.1
  6.     50     4.7
  7.     50      4
  8.     50     4.4
  9.     50     4.7
 10.     50     3.5
 11.     25     4.5
 12.     25     5.8
 13.     25     3.8
 14.     25     4.3
 15.     25     4.4
 16.      0     4.9
 17.      0      6
 18.      0     4.9
 19.      0     4.6
 20.      0      5
```

```
. anova k dose
```

```
Number of obs =      20      R-squared      = 0.3541
Root MSE      = .682092      Adj R-squared = 0.2330
```

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
-----+					
Model	4.08150027	3	1.36050009	2.92	0.0658
dose	4.08150027	3	1.36050009	2.92	0.0658
Residual	7.44399979	16	.465249987		
-----+					
Total	11.5255001	19	.606605267		

ギリギリですが、有意差はありません。つまり用量と低カリウム値の間に差はありません。

. anova, regress

Source	SS	df	MS	Number of obs = 20	
Model	4.08150027	3	1.36050009	F(3, 16) = 2.92	Prob > F = 0.0658
Residual	7.44399979	16	.465249987		R-squared = 0.3541
Total	11.5255001	19	.606605267	Adj R-squared = 0.2330	Root MSE = .68209

	k	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
_cons		3.84	.305041	12.588	0.000	3.193342	4.486658
dose							
1		1.24	.4313931	2.874	0.011	.3254875	2.154512
2		.7200001	.4313931	1.669	0.115	-.1945124	1.634513
3		.4199999	.4313931	0.974	0.345	-.4945125	1.334512
4		(dropped)					

これだと 100 mg と placebo control の間に差を認めます。つまりこの薬剤を 100 mg 使用する低カリウム血症をきたすといえます。

次に同じデータを SPSS で解析してみましょう。

Descriptive
K

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
.00	5	5.0800	.5357	.2396	4.4148	5.7452	4.60	6.00
25.00	5	4.5600	.7436	.3326	3.6366	5.4834	3.80	5.80
50.00	5	4.2600	.5128	.2293	3.6232	4.8968	3.50	4.70
100.00	5	3.8400	.8706	.3894	2.7590	4.9210	2.70	5.10
Total	20	4.4350	.7788	.1742	4.0705	4.7995	2.70	6.00

Test of Homogeneity of Variances
K

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.269	3	16	.847

ANOVA
K

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between (Combined) Groups	4.082	3	1.361	2.924	.066
Linear Term	3.878	1	3.878	8.335	.011
Contrast Deviation	.204	2	.102	.219	.806
Within Groups	7.444	16	.465		
Total	11.526	19			

Contrast Coefficients

Contrast	DOSE			
	.00	25.00	50.00	100.00
1	-1	0	0	1
2	-1	.33	.33	.33

Contrast Tests

K	Assume	Contrast	Value of Contrast	Std. Error	t	df	Sig. (2-tailed)
K	Assume equal variances	1	-1.2400	.4314	-2.874	16	.011
		2	-.9022	.3514	-2.568	16	.021
	Does not assume equal variances	1	-1.2400	.4572	-2.712	6.649	.032
		2	-.9022	.3028	-2.980	8.977	.016

a The sum of the contrast coefficients is not zero.

Variance が等しいとしても等しくないとしても、薬剤用量を上げると低カリウム血症になる傾向にあります。以下はSPSS によるいくつかのANOVA 評価法を用いて placebo, 25 mg, 50 mg, 100 mg のそれぞれの組み合わせを検討しています。

Multiple Comparisons

Dependent Variable: K

	(I) DOSE	(J) DOSE	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
						Bound	Bound
Scheffe	.00	25.00	.5200	.4314	.698	-.8247	1.8647
		50.00	.8200	.4314	.340	-.5247	2.1647
		100.00	1.2400	.4314	.077	-1.047	2.5847
	25.00	.00	-.5200	.4314	.698	-1.8647	.8247
		50.00	.3000	.4314	.921	-1.0447	1.6447
		100.00	.7200	.4314	.450	-.6247	2.0647
	50.00	.00	-.8200	.4314	.340	-2.1647	.5247
		25.00	-.3000	.4314	.921	-1.6447	1.0447
		100.00	.4200	.4314	.814	-.9247	1.7647
	100.00	.00	-1.2400	.4314	.077	-2.5847	.1047
		25.00	-.7200	.4314	.450	-2.0647	.6247
		50.00	-.4200	.4314	.814	-1.7647	.9247
LSD	.00	25.00	.5200	.4314	.246	-.3945	1.4345
		50.00	.8200	.4314	.075	-9.4513E-02	1.7345
		100.00	1.2400	.4314	.011	.3255	2.1545
	25.00	.00	-.5200	.4314	.246	-1.4345	.3945
		50.00	.3000	.4314	.497	-.6145	1.2145
		100.00	.7200	.4314	.115	-.1945	1.6345
	50.00	.00	-.8200	.4314	.075	-1.7345	9.451E-02
		25.00	-.3000	.4314	.497	-1.2145	.6145
		100.00	.4200	.4314	.345	-.4945	1.3345
	100.00	.00	-1.2400	.4314	.011	-2.1545	-.3255
		25.00	-.7200	.4314	.115	-1.6345	.1945
		50.00	-.4200	.4314	.345	-1.3345	.4945
Bonferroni	.00	25.00	.5200	.4314	1.000	-.7778	1.8178
		50.00	.8200	.4314	.453	-.4778	2.1178
		100.00	1.2400	.4314	.066	-5.7774E-02	2.5378
	25.00	.00	-.5200	.4314	1.000	-1.8178	.7778
		50.00	.3000	.4314	1.000	-.9978	1.5978
		100.00	.7200	.4314	.687	-.5778	2.0178
50.00	.00	-.8200	.4314	.453	-2.1178	.4778	

		25.00	-.3000	.4314	1.000	-1.5978	.9978
		100.00	.4200	.4314	1.000	-.8778	1.7178
100.00		.00	-1.2400	.4314	.066	-2.5378	5.777E-02
		25.00	-.7200	.4314	.687	-2.0178	.5778
		50.00	-.4200	.4314	1.000	-1.7178	.8778
Sidak	.00	25.00	.5200	.4314	.816	-.7734	1.8134
		50.00	.8200	.4314	.376	-.4734	2.1134
		100.00	1.2400	.4314	.064	-5.3377E-02	2.5334
25.00		.00	-.5200	.4314	.816	-1.8134	.7734
		50.00	.3000	.4314	.984	-.9934	1.5934
		100.00	.7200	.4314	.518	-.5734	2.0134
50.00		.00	-.8200	.4314	.376	-2.1134	.4734
		25.00	-.3000	.4314	.984	-1.5934	.9934
		100.00	.4200	.4314	.921	-.8734	1.7134
100.00		.00	-1.2400	.4314	.064	-2.5334	5.338E-02
		25.00	-.7200	.4314	.518	-2.0134	.5734
		50.00	-.4200	.4314	.921	-1.7134	.8734
Tamhane	.00	25.00	.5200	.4314	.813	-.9442	1.9842
		50.00	.8200	.4314	.210	-.3297	1.9697
		100.00	1.2400	.4314	.175	-.4464	2.9264
25.00		.00	-.5200	.4314	.813	-1.9842	.9442
		50.00	.3000	.4314	.981	-1.1548	1.7548
		100.00	.7200	.4314	.734	-1.0672	2.5072
50.00		.00	-.8200	.4314	.210	-1.9697	.3297
		25.00	-.3000	.4314	.981	-1.7548	1.1548
		100.00	.4200	.4314	.946	-1.2637	2.1037
100.00		.00	-1.2400	.4314	.175	-2.9264	.4464
		25.00	-.7200	.4314	.734	-2.5072	1.0672
		50.00	-.4200	.4314	.946	-2.1037	1.2637
Dunnett T3	.00	25.00	.5200	.4314	.744	-.9102	1.9502
		50.00	.8200	.4314	.179	-.2960	1.9360
		100.00	1.2400	.4314	.139	-.3552	2.8352
25.00		.00	-.5200	.4314	.744	-1.9502	.9102
		50.00	.3000	.4314	.964	-1.1096	1.7096
		100.00	.7200	.4314	.662	-1.0029	2.4429
50.00		.00	-.8200	.4314	.179	-1.9360	.2960
		25.00	-.3000	.4314	.964	-1.7096	1.1096
		100.00	.4200	.4314	.907	-1.2358	2.0758
100.00		.00	-1.2400	.4314	.139	-2.8352	.3552
		25.00	-.7200	.4314	.662	-2.4429	1.0029
		50.00	-.4200	.4314	.907	-2.0758	1.2358
Games-Howell	.00	25.00	.5200	.4314	.607	-.8234	1.8634
		50.00	.8200	.4314	.140	-.2426	1.8826
		100.00	1.2400	.4314	.113	-.2948	2.7748
25.00		.00	-.5200	.4314	.607	-1.8634	.8234
		50.00	.3000	.4314	.877	-1.0321	1.6321
		100.00	.7200	.4314	.530	-.9291	2.3691
50.00		.00	-.8200	.4314	.140	-1.8826	.2426
		25.00	-.3000	.4314	.877	-1.6321	1.0321
		100.00	.4200	.4314	.791	-1.1085	1.9485
100.00		.00	-1.2400	.4314	.113	-2.7748	.2948
		25.00	-.7200	.4314	.530	-2.3691	.9291
		50.00	-.4200	.4314	.791	-1.9485	1.1085
Dunnett C	.00	25.00	.5200	.4314		-1.1485	2.1885
		50.00	.8200	.4314		-.5301	2.1701
		100.00	1.2400	.4314		-.6210	3.1010
25.00		.00	-.5200	.4314		-2.1885	1.1485
		50.00	.3000	.4314		-1.3445	1.9445
		100.00	.7200	.4314		-1.3645	2.8045
50.00		.00	-.8200	.4314		-2.1701	.5301
		25.00	-.3000	.4314		-1.9445	1.3445
		100.00	.4200	.4314		-1.4195	2.2595

100.00	.00	-1.2400	.4314	-3.1010	.6210
	25.00	-.7200	.4314	-2.8045	1.3645
	50.00	-.4200	.4314	-2.2595	1.4195

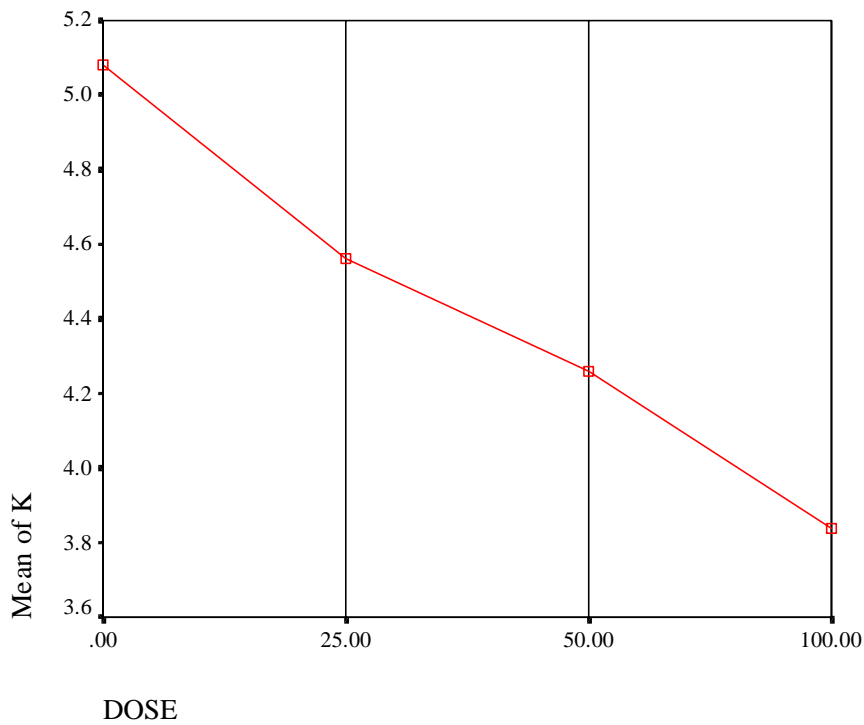
* The mean difference is significant at the .05 level.

K

	DOSE	N	Subset for alpha = .05
Scheffe	100.00	5	3.8400
	50.00	5	4.2600
	25.00	5	4.5600
	.00	5	5.0800
	Sig.		

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.



やはり、統計学的には placebo と 100 mg を用いたときのみにおいて有意差を認めています。しかし「薬剤用量と低カリウム血症の間にはトレンド(傾向)が認められます。何故なら

$$\mu_0 = \mu_{25} = \mu_{50} = \mu_{100}$$

が成立しないとき、仮説を棄却してtrend ありと結論できるからです。この場合 $\mu_0 \neq \mu_{100}$ だからです。

まとめ
本薬剤用量と低カリウムの間にはトレンドが認められる。