

2012/9/12(木)

SPH 2年 高本幹大

毒性の観察期間が長い時の抗がん剤の用量設定試験の新たな方法の提案

【背景】

抗がん剤の用量設定試験は、新規薬剤の場合は通常、薬剤を 1 サイクル投与しその間に発現する毒性情報を用いて MTD(Maximum Tolerated Dose)を推定する。一方、市販後調査において、薬剤を長期投与している患者のコンプライアンスに影響する毒性が投与直後だけでなく数サイクル経過後も出始めることが判明し、それらの毒性を減らすため新たなレジメンを計画する場合、用量設定試験の毒性の観察期間は長くした方がよい。

毒性観察期間が長い時に、試験期間を短くするための方法として、現在までに TITE-CRM 法 (Time-to-event Continual Reassessment Method)、TITE-CCD 法 (Time-to-event Cumulative Cohort Design)が提案されている。両方法とも、CRM 法、CCD 法と比べれば、試験期間は短くなるが、用量設定試験で最もよく使われている 3 例コホート法と比較すると試験期間が長くなる場合も多い。その際に、3 例コホート法と試験期間を同程度にしたい場合は、TITE-CRM 法、TITE-CCD 法 (以下、TITE 法) の被験者が試験に入る間隔をより短く設定しなければならない。しかし、その間隔を短くしすぎると、TITE 法の性能が低下すると予想される。

【目的】

TITE 法の性能低下を避けるため、被験者が試験に入る間隔を短くする以外の方法で、試験期間を短縮する方法を新たに考えることを目的とする。

【方法】

被験者が試験に入る間隔 (以下、リクルート間隔) を短くせずに試験期間を短縮するためには、被験者を 1 人ではなく、複数人同時に試験に入れればよいと考えた。今回は 3 人同時とした。今後、この方法を、Group-TITE-CRM 法、Group-TITE-CCD 法 (以下、Group-TITE 法) と呼ぶ。TITE 法、Group-TITE 法ともに、試験開始時は、1 番低い用量から順に 3 人ずつ投与を行い、3 人の観察期間が終了するまで、次の被験者を試験に入れないうこととした。そして、最初の毒性が発現した時点で各方法に移行する。

Group-TITE 法と既存の方法の性能を比較検討するために TS-1 の隔日投与方法の用量設定試験を念頭に、シミュレーション実験を行った。TS-1 の使用成績調査の結果に基づき、毒性の観察期間を 12 週、用量の数は TS-1 の増量計画に基づき 4 個とした。また、各種方法を比較する際は同じ被験者を対象にしている必要があるため、各被験者は固有の latent toxicity を持つと仮定し、各被験者が投与されている用量の真の毒性確率より latent

toxicity の値が小さければ、その被験者は毒性が発現していると考えた。各被験者が TS-1 を投与されてから毒性が発現するまでの時間は、使用成績調査の結果より、投与後 2-3 週間後に毒性発現のピークがあることから、Beta(1.2,1.8) (0.2 付近をモードに持つベータ分布) から乱数を発生させ、その乱数を 12 倍して求めた。また、MTD は 20%の被験者が毒性を発現する用量と定義し、被験者総数を 24 と設定した。

今回は、シミュレーション回数を 1000 回とし、用量毒性関係として 4 個のシナリオを用いた。また、CRM 法を用いる際は、事前の用量毒性関係の予想が真の用量毒性関係と一致する状況のみを考えた。方法の性能評価に用いる指標として、MTD 推定の正確性(PCS: Probability of Correct Selection of the true MTD)、試験全体における毒性発現人数(TN: Toxicity Number)、真の MTD より高い用量で投与された被験者数(OD: OverDose Number)を用いた。

【結果】

TITE 法のリクルート間隔を 1 週間、Group-TITE 法のリクルート間隔を 3 週間と設定し、両方法の試験期間がほぼ等しい状況の下で性能比較を行った。その結果、Group-TITE-CCD 法の PCS は TITE-CCD 法と比べ大きく変わらなかったが、TN, OD はより減少していた。一方で Group-TITE-CRM 法と TITE-CRM 法は PCS, TN, OD ともほぼ同じ結果となった。

Group-TITE-CRM 法と Group-TITE-CCD 法を比較した場合は、前者の方が PCS が高かった。

【考察】

Group-TITE 法と TITE 法を比較すると、CCD 法に関しては、より安全に試験を行うためには、被験者を 1 人ずつ試験に入れ、リクルート間隔を短くするより、被験者を複数人ずつ試験に入れてリクルート間隔を長くした方がよいということが分かった。

また、Group-TITE-CRM 法が Group-TITE-CCD 法より PCS が高かったのは、今回は事前の用量毒性関係の予想が真の用量毒性関係と一致するという CRM 法の性能が最も高くなる状況を用いているからだと思われる。毒性の事前予想が外れる場合、Group-TITE-CRM 法と Group-TITE-CCD 法の性能比較を今後検討していきたい。

【結論】

Group-TITE 法は TITE 法と比較すると、MTD 推定の正確性は変わらないが、安全性が高くなる傾向があることから、被験者が試験に入る間隔を短くせずに、試験期間を短縮するためには、複数人を同時に試験に入れる Group-TITE 法が有効である。