

第 1 相試験の作り方

第 1 相試験の目的

通常 Phase I study と言うと「新薬の治験」で行う「安全性試験」と考えられがちですが、実臨床においても新しい治療を行う場合には「安全性試験」が必要になります。しかしながら、実際には行われていないのが現状です。

特に外科領域では、新しい医療器具を初めて使う時など、保険収載されているから安全性は担保されているとして、すぐに現場に取り入れる、新しい手術術式を思いついたのでやって見るなどが典型的な例になります。

本来は第 1 相試験として研究計画書を作成し、倫理委員会の承認が必要です。

3+3 コホート法

化学療法領域で行われる併用療法の安全性試験で良く用いられる手法の一つに 3+3 コホート法があります。

A 治療は従来から汎用されている化学療法剤、B 療法は新しく承認された化学療法剤です。A 治療の推奨用量は 100mg/m²、B 治療の推奨用量は 60mg/m² とされています。推奨用量通りに A 治療 100mg/m²、B 治療 60mg/m² を直ちに併用すると危険です。

第 I 相試験の目的

- 安全性の確認
 - 最大耐用量 (MTD) の決定：用量制限毒性 (DLT) の発現の有無
 - 許容できる DLT の発現率は通常 25-33% 程度 (0% の必要は無い)
 - 毒性は強いが効果も高いなどの場合を考慮する
- 第 II 相試験の推奨用量を決定する

安全性試験が必要な場合

- 新しい薬剤の投与を行なう場合
 - 新しい薬剤の投与量の決定 (治験)
 - 新しい併用療法の至適投与法の決定
 - 新しい用法における投与法の決定 (治験)
- 新しい医療器具を使用する場合
- 新しい手術術式を行なう場合
- 新しい看護を行なう場合
- 新しい・・・を行なう場合

3+3 コホート法

- A 治療に B 治療を併用する場合の安全性を検証する
- A 治療の単独推奨用量は 100mg/m²、B 治療の単独推奨用量は 60mg/m²
- 予め漸増させる Level、制限毒性を Grade 4 以上の血液毒性、Grade 3 以上の非血液毒性と決めておく

そこで少ない用量から併用して行き、許容できる範囲(25%程度)の用量制限毒性 (DLT: dose limiting toxicity)まで増量することで併用療法における至適投与量を決定します。

まず、予め漸増させる Level と制限毒性を決めておきます。抗がん剤では制限毒性を Grade 4 以上の血液毒性、Grade 3 以上の非血液毒性などが一般的です。

Level 1 では A 治療は推奨用量である 100mg/m²と B 治療の推奨用量の 2/3 の 40mg/m²から開始すると計画しました。

Level 1 の用量で 3 例治療し、DLT の発現が 0 であれば Level 2 に移行し 3 例治療します。さらに Level 2 においても DLT の発現が 0 であれば Level 3 に移行し 3 例治療します。Level 3 に移行した 3 例

でも DLT の発現が 0 であれば、A 治療 B 治療とも推奨用量ですので、これ以上増量することは出来ず、Level 3 の用量でさらに 3 例追加し (計 6 例) DLT が 1 例以下であれば Level 3 の用量が併用療法の至適用量となります。(1/6=17%：許容できる範囲の DLT)

Level 3 の 6 例中 2 例以上 (2/6=33%：許容できない) に DLT が見られた場合は Level 2 に戻り、Level 2 の用量で 3 例追加して同様の検証を行います。

Level 1 の用量で 3 例治療し、DLT の発現が 1 例見られた場合は Level 1 の用量のまま 3 例追加し、6 例中 1 例の DLT であれば Level 2 に移行します。

Level 1 の用量のまま 3 例追加し、2 例に DLT が見られた場合は許容できない範囲の DLT 率と判定され、Level 0 の用量にて安全性を検証して行きます。

Level	A	B
Level-1	50mg/m ²	40mg/m ²
Level 0	75mg/m ²	40mg/m ²
Level 1	100mg/m ²	40mg/m ²
Level 2	100mg/m ²	50mg/m ²
Level 3	100mg/m ²	60mg/m ²

3 + 3 コホート法

Level 1: A 100mg, B 40mg



Level 2: A 100mg, B 50mg



Level 3: A 100mg, B 60mg



Level 1

3人中DLTの発現が0人→Level 2

Level 2

3人中DLTの発現が0人→Level 3

Level 3

3人中DLTの発現が0人

→3人追加して

→DLTの発現が0-1人であれば

両薬剤の推奨用量full doseであり安全性が検証される

3 + 3 コホート法

Level 1: A 100mg, B 40mg



3人中DLTの発現が1人→3人追加

Level 1: A 100mg, B 40mg



6人中DLTの発現が1人→Level 2

Level 2: A 100mg, B 50mg

Level 1: A 100mg, B 40mg



6人中DLTの発現が2人以上→Level 0

Level 0: A 75mg, B 40mg

Level 1 の用量で 3 例治療し、DLT の発現が 2 例見られた場合は、直ちに Level 0 の用量にて検証を進めますが、Level 0 の用量にて 0-1 例の DLT 発現であっても Level 1 に戻すことはせず、Level 0 の用量を併用療法における至適投与量とします。

Phase I study の利点

何よりも科学的です。化学療法以外の薬剤は毒性が低いため、併用療法を行う場合に安全性試験を計画することは少ないようです。そのような場合でも、両薬剤の推奨用量を Level 1 に設定すれば 6 例で検証可能になり、続けて効果を検証する Phase II study にこの Level 1 の 6 例を加えることも可能です (Phase I/II study)。一方、欠点はほとんどありません。

外科系でもっと行うべき安全性試験

外科領域では「新しいデバイスを使用する」、「新しい手術術式を行う」など安全性を検証すべき事例が多く見られますが、残念ながら学会報告、論文などで科学的に検証された安全性の報告は見かけません。10 年以上前に G 大学で起こった腹腔鏡下肝切除事件について考えてみましょう。

2010 年 12 月から開始された G 大学医学部外科の腹腔鏡下肝切除術において、2014 年 6 月までに確認された 92 例の腹腔鏡下肝切除術のうち、58 例が保険適用外の疑いがあり、その内の 8 例が術後 4 ヶ月以内に亡くなっていた。

どうすれば良かったのか？

第 1 相試験を計画し、安全性試験を行うべきだったと結論づけされます。

3+3 コホート法

Level 1: A 100mg, B 40mg



3 人中 DLT の発現が 2 人以上 → Level 0



Level 0: A 75mg, B 40mg

Phase I の利点

- 研究デザインを設計して行うため科学的である
- Level 1 の用量設定を工夫すれば少数例で終了する
 - 有害事象が想定可能なら、最初から目的とする用量から開始することも可能
 - この場合、Level 0, Level -1 の設定も可能
- 推奨用量が決まった Level の症例を引き続き行う第 II 相試験に組み入れられる (資源)

どうすれば良かったのか？

倫理委員会に申請し、安全性試験を行なうべきだった
安全が確認されてから効果を検証すべきだった

P	肝臓がんの患者に
I	新たに腹腔鏡手術を行なってみる
C	従来の開腹肝切除と比較して
O	安全性が保たれる

制限有害事象：出血量 1000mL 以上、肝不全、死亡などとして P-I study
従来の開腹肝切除の出血量、肝不全率、死亡率と比較する。死亡例が出たら直ちに中断し、倫理委員会諮問。出血量は learning curve で改善するが、肝不全・死亡率は開腹手術に劣ることは許されない。

制限有害事象として

- ・出血量 1,000mL 以上
- ・術後肝不全
- ・術死

などを予め決めておき 3+3 コホート法に準じて症例を集積して行きます。

許容できる制限有害事象の割合は開腹肝切除の死亡率を参考に 2-3%以下と設定すると少なくとも $1/30=0.33$ 、30 例の腹腔鏡下肝切除を行い 0-1 例の術死でなければ安全性は担保できません。

もし 2 例の術死があれば残り 58 例全例で制限有害事象が起こらないと検証できないことになります。

G 大の事例では結果的に $8/92=8.7\%$ で、開腹肝切除の死亡率 2-3%以下を大幅に上回っていました。

勿論、外科手術は習熟度、ラーニングカーブにより次第に術死などは減少して来ますが、習熟度などを考慮した科学的な安全性の検証が必要です。

3+3 コホート法に準じて計画的に進めていれば起こらなかった事件だと考えています。

外科系で安全性試験を行った例を以下に示します。

研究の背景：肝切除術では FFP が使用されているが、そのエビデンスは確立されていない。

目的：肝切除時の FFP 投与基準を作る

方法：制限毒性を術後の重篤な有害事象とし 3+3 コホート法に準じて 3.0g/dL より漸減して行った。

3+3コホート法に準じる

腹腔鏡下肝切除



6例まで予め定めた有害事象が出現しなければ
6-7例追加して第II相試験に移行する

3+3コホート法

腹腔鏡下肝切除



25-26例施行して肝不全、死亡例が出現しなければ
仮説を作り第II相試験に移行する。
1例の死亡でも死亡率は $1/25=4\%$
(閾値を決める：開腹手術の死亡率2-3%)

3+3コホート法

腹腔鏡下肝切除



これ以上の腹腔鏡下肝切除は行なってはならない！
中断して倫理委員会に研究継続の可否を諮問する！

Transfusion Criteria for Fresh Frozen Plasma in Liver Resection

A 3 + 3 Cohort Expansion Study

Shintaro Yamazaki, MD; Tadatoshi Takayama, MD; Yuki Kimura, MD; Masamichi Moriguchi, MD; Tokio Higaki, MD; Hisashi Nakayama, MD; Masashi Fujii, MD; Masatoshi Makuuchi, MD

Objective: To establish transfusion criteria for use of fresh frozen plasma (FFP) in liver resection.

Background: Fresh frozen plasma has been transfused in liver resection without adequate supporting evidence, leading to unnecessary use.

Design: Prospective study using a phase 1 dose-escalation, 3 + 3 cohort expansion design, modified for FFP transfusion. We designated a serum albumin level of 3.0 g/dL (step 1) as the starting limit for no transfusion and reduced the level in 0.2-g/dL steps. Advancement to the next step was permitted when the albumin level equaled the target value for the previous step in 3 patients. If the albumin value on postoperative day 2 fell below the target value, 100 mL of albumin, 25%, was transfused on that day and on postoperative day 3. The study continued until high-grade postoperative complications occurred without transfusion. If 1 of 3 patients developed Clavien-Dindo grade II or higher complications, 3 more patients (3 + 3 cohort) were added to the same step.

Setting: Hepatobiliary pancreatic surgery center of a university hospital.

Patients: Patients with hepatocellular carcinoma who had had Child-Pugh class A liver function and an intraoperative blood loss of less than 1000 mL.

Intervention: Transfusion or no transfusion of FFP.

Main Outcome Measure: Reduction of transfusion rate in liver resection.

Results: Of the 213 consecutive patients with liver cancer enrolled, 172 patients (80.8%) fulfilled the inclusion criteria. Step progression proceeded until step 5 (albumin level, 2.2 g/dL) without high-grade complications, but step 2 (albumin level, 2.8 g/dL) required 63 patients to complete because 1 patient developed grade II complications (massive ascites). Step progression was broken off at step 5 in the 172nd patient because the postoperative day 2 albumin value did not fall below the step 4 level (2.4 g/dL), defined as the goal limit. The overall operative morbidity rate was 27.9%; the mortality rate was 0%. The FFP transfusion rate was significantly reduced from 48.6% in a previous series involving 222 patients (unpublished historical data from our institution) to 0.6% (1 of 172 patients) in the present study ($P < .001$). The postoperative hospital stay in the present study was significantly shorter than that in our previous series (13 vs 16 days; $P = .01$). Total medical costs were significantly reduced from a median of \$21 061 (range, 10 032-59 410) to \$17 267 (11 823-35 785; $P = .04$).

Conclusion: In liver resection, FFP transfusion is not necessary in patients with serum albumin levels higher than 2.4 g/dL on postoperative day 2.

Arch Surg. 2011;146(11):1293-1299