

第3相試験 Phase III study (1)：基本的な考え方

第3相試験は究極の臨床試験と呼ばれます。前向き、同時比較、無作為に治療群に割り付けます (Randomized Clinical Trial: RCT)。背景因子が整うので evidence level が高く、JACCRO では現在まで GC-07, GC-05, GC-07 の3つの RCT を行い、いずれも胃癌治療ガイドラインで推奨度評価がされています。

何故 RCT を行うのか？

原則は「**本当に新治療が良いのか分からないので RCT で比較してみる**」になります。RCT の evidence level が高いからと言って何でもかんでも RCT を行う必要はありません。時々、25 例対 25 例、両群合わせて 50 例程度の RCT を企画して倫理委員会に申請される場合があります。この場合の必要症例数設定は標準治療の MST が 12 ヶ月と仮定すると、新治療の MST は 30 ヶ月で計算しなければ 50 例程度になりません。12 ヶ月対 30 ヶ月では標準治療に群別される参加者の同意は得られる筈はありません。RCT の症例数設定については後の項で詳しく述べます。

今まで多くの RCT が行われていますが、positive results になるより negative results になる割合が多いのも「**本当に良いのか分からないので比較してみる**」ことが**原則**だからです。逆に言えば分かっていることを比較することは倫理違反になります。

Endpoint は生命延長効果

がんの臨床研究における **RCT の endpoint は生存率、生存期間などの生命延長効果**になります。奏功率を比較するランダム試験は Randomized phase II study¹と呼びます (JACCRO CC-13)。

Background を揃えるために

RCT は無作為に割り付けることで**両群間の背景因子にバラツキの出来ないように工夫**します。それでも、単に割り付けるだけでは背景因子にバラツキが出ることがあります。そこで、予後に影響を与える因子の有無により「層別割付²」や「動的調整割付 (最小化法³)」が行われます。

RCT のハードル

多数症例の集積が必要になること、**多機関共同研究になること、多額の研究資金が必要**になること、ランダム化に対して被験者の同意が得られないこと等、多くのハードルがあります。

Randomized phase III study の詳細については JACCRO GC-03, GC-05, GC-07 で解説します。

¹ Q&A：Randomized phase II study とは何ですか？

² Q&A：層別化とは何ですか？

³ Q&A：最小化法とは何ですか？

以下に患者さんへの「無作為比較試験」の説明文を示します。

臨床研究では標準治療と新治療の比較が行われます。比較するには過去に行われた標準治療の成績と、同じく過去に行われた新治療の成績を比べてみる（後向き臨床研究と呼ばれます）、過去に行われた標準治療の成績とこれから行おうとする新治療の成績を比べてみる（第 II 相試験と呼ばれます）、あるいは標準治療と新治療の成績をこれから同時に比べてみる（第 III 相試験または無作為比較試験と呼ばれます）など様々な方法があります。比較を行うためには標準治療が行われたグループと新治療が行われたグループの患者さんと患者さんの状態（背景因子と呼ばれます）に大きな差があっては正しい比較とは言えません。比較する成績に影響を及ぼす背景因子は臨床研究の内容により異なりますが、例えば性別、年齢、全身状態（日常生活の制限の程度）、がんの進行度、遠隔転移の部位、合併症の有無などが挙げられます。例えば、比較しようとする過去の標準治療にがんの進行度が進んでいた人が多く含まれていた、高齢者が多く含まれていた、全身状態の余り良くない人が多く含まれていたのに対し、これから行おうとする新治療には、進行度が比較的進んでいない人が多く含まれる、若年層が多く、比較的元気な人が多い場合には、もし新治療の成績が良好であったとしても正しい比較が行われたとは判断出来ません。過去の標準治療の成績を用いた後向き臨床研究や第 II 相試験の弱点は比較するもの同士の背景因子が必ずしも一致しないことに注意しなくてはなりません。無作為比較試験（第 III 相試験）では研究に参加して頂いた患者さんに標準治療を行うグループと新治療を行うグループをランダム（サイコロを振って決めるよう）に振り分けて治療を行います。こうすることで標準治療群と新治療群の背景因子が揃うことを期待するからです。それでも必ずしも背景因子が揃わない場合を排除するために、成績に重大な影響を与える因子（例えば、進行度、年齢など）を予め決めて置き、それぞれの因子毎に患者さんを振り分けることも行います（層別化と言います）。このようにして行われる無作為比較試験は、背景因子が揃うことで究極の臨床研究とされていて、科学的な価値（エビデンスレベルと呼ばれます）が高く評価されます。