

## 症例報告書の品質向上による試験信頼性の担保と臨床研究の推進に関する現状

日本で大腸癌(結腸癌および直腸癌)の罹患率は増加傾向にあり、罹患者数は1980年で年間約2.5万人であったが、2005年には10万人を超えた。罹患者数の増加に伴い死亡者数も増加し、08年は約4.3万人が死亡した。20年には大腸癌罹患者は15万人を超え、胃癌、肺癌を抜いて第一位になると予測される。さらに、結腸癌は現在まで男性で増加率が高かったが、20年には女性でも、乳癌に並び結腸癌が第一位になると予測されている。

日本人における大腸癌の再発に関しては、治癒切除不能進行・再発大腸がんに対する初回化学療法の治療成績に関するプール解析による検討が進行している。本研究は、我が国における治癒切除不能・再発大腸癌に対する初回化学療法の現状を明らかにする観察研究で、オキサリプラチンおよびベバシズマブを含む併用化学療法を、治癒切除不能進行・再発大腸癌における初回治療として評価した臨床研究のデータを収集し、プール解析により初回化学療法の有効性と安全性、および肝切除率について検討する。肝切除に関する予後予測因子も検討する。

本研究は2010年10月に登録を開始し2011年9月に終了した。登録症例数は約1,500である。治療経過は化学療法開始6か月後と2年後について1度ずつ合計2度、症例報告書(case report forms; CRF)を郵送によって追跡する。提出され第1検者が確認を終えた全ての6ヵ月時CRFのうち、登録日が連続する約100のCRFを、第2検者が抜き取り検討したところ、CRF5-10件に約1件の割合で報告担当医師への疑義照会Queryを要し、複数QueryをもつCRFも存在した。こうした第1と第2の意見は多くで一致した。Queryが多発した箇所は、進行/再発の区別、詳細組織型、原発切除日、再発確定日、補助化学療法最終投与日、1次治療終了前最終画像検査日であった。CRFの書式に合わせて治療経過を記載する過程で、CRFへの誤記入をおこすような何らかの問題が生じているものと考えられた。

日本からの最近の報告では、新GCP導入後CRFの誤記入は減少している。ここでCRFは、用紙、施設訪問調査、分冊のいずれの方法で記載しても、誤記入の発生頻度は同程度だとされる。この状況下では本研究でみられるCRF誤記入が、どのような方法によれば改善が見込めるのかが、研究開始前は不明であった。そこで本報告では、現在までのCRFに関する論点を文献的に調査し、本研究への対応について考察した。MEDLINE(1966-2012年)およびEMBASE(1980-2012年)を用いて、検索語'quality control' AND 'case report forms'で検出される論文から、本文が英語でない論文、構造化抄録がない論文、研究内容ががん領域でない論文、CRFを利用していない論文、CRFについて記載がない論文をこの順で除外して、21件を解析対象とした。出版は1989年以降で、日本からは2件であった。当初はCRFの品質管理が主題だったが、05年以降は臨床試験データ管理システムについて論ずる文献が急増していた。これら21件の論点は、施設ごとにデータマネージャーを配置することによる利益の有無、医療記録からCRFへ転記する際の誤転帰の予防策、施設訪問調査(site visit; SV)の方法と意義、医療記録の保存形式、医療記録からCRFまでの一体型管理、臨床試験データ管理システムによる電子医療記録から電子化CRFの抽出、Clinical Data Interchange Standards Consortium(CDISC)による標準化策、の7点に集約された。

電子医療記録から電子化CRFまで一括管理を行う国内施設は、現在おそらく存在しない。そこで、他施設と共にCRF入力法を比較した<sup>1)</sup>本教室の実績を生かし、CRFへの転記とSVの観点から次の付随研究を提案する;

SVには、施設で起きる勘違いの全てを早期に指摘し不明点を修正できる利点があり<sup>2)</sup>、早期CRFが医療記録と大きく異なる施設では特にCRFを継続的にモニターする必要がある<sup>3)</sup>。先行研究は、SVが難しい時にもエンドポイント発生日の確認に電話モニタリングが有用であるとし、電話モニタリングの成否は電話するレビューワーの経験に強く依存するとした<sup>4)</sup>。本研究では、肝切除施行日や化学療法開始日等、日付に関するQueryが多発している。そこで今回、電話によるQueryがこれら事象発生日の正確さの向上<sup>4)</sup>に寄与するか否かを検討する。

文献 1) Kawado M, et al. Control Clin Trials 2003;24:560-9. 2) Weiss RB. Cancer Chemother Pharmacol 1998;42Suppl: S88-92. 3) Poortmans PMP, et al. Radiother Oncol 2005;76:278-84. 4) Matthews GA, et al. Trials 2011;12Suppl:S1.