

症例調査票記入データの欠損・不整合の発生に影響する因子に関する検討：大腸癌観察研究

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、大腸癌罹患者は2020年には胃癌、肺癌を抜いて第一位になると予測される。新規化学療法剤、分子標的薬の導入により、治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する治療成績も2年を越える生存期間中央値が期待されるようになってきているが、5年生存率では13.2%と予後は未だ不良である。治癒切除不能進行・再発大腸癌の初回治療は、Bevacizumab 投与が可能な症例では、Oxaliplatin を含む化学療法に Bevacizumab を併用するのが標準と考えられている。大腸癌肝転移の切除術は日本で40-52.3%、欧米で22-31%と差があり、日本において、2年生存率や肝切除の予後予測因子は未検討であった。「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」(以下本研究という)では、治癒切除不能進行・再発大腸癌における初回治療として Oxaliplatin および Bevacizumab を含む併用化学療法を評価した他の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、および肝切除率を検討している。また、肝切除に関する予後予測因子も検討する。主要評価項目は、全生存期間、肝切除術、R0 肝切除率である。副次評価項目は、奏功率、無増悪生存期間、化学療法剤の内容や *K-ras* 遺伝子変異の有無等によるサブグループ別評価、安全性である。症例登録は2010年10月に開始され11年9月に終了した。登録症例数は約1,350で、現在までに確定した約600症例からなるデータセットにより中間解析が行われている。

症例調査票 (case report forms; CRF)を用いて収集されるこのような研究データには、誤記や欠損、判読困難、複数のデータ間での論理的不整合等、解釈に何らかの判断や再確認が必要となる誤り(以下エラーという)がほぼ常に存在する。医師自主臨床研究では、多数の人員・予算を投入し実施施設に出向いて原資料との整合性を確認する形式(source document verification; SDV)は困難で、CRF や electronic data capture (EDC)データからデータマネージメントを実施することが多い。データマネージメントで要求されているのは、エラーのないデータから得られるものと同等な結論と解釈を提示できるデータセットを作成することであるとみなせる¹⁾。今後、研究者主導臨床試験でより適切なデータマネージメントを行うために、観察研究でCRFに認めるエラーは精査を要する。

研究者主導がん臨床試験において、医療記録が CRF で報告されデータ登録に至るまでの各段階で起こりうる問題や、それらの問題に対する介入の効果に関する先行研究21件の主な論点は、研究計画書の正確性とCRFの一意性は両者ともに不足しがちである点²⁾、CRCの有無によりCRFの正確度と迅速性が異なる点³⁾、有効なSDVの方法が未確定な点^{3,4)}であった。このうちSDVは、単回では意義が認められず⁴⁾、複数回行う意義と方法は不明で、医師自主臨床研究では実施困難でもある。そこで今回は、先行研究の知見である、(1)「医療記録からCRFへの転記の正確度は、Clinical Research Coordinator (CRC)の有無によらない」^{3,5)}、(2)「登録症例数の多い医師ではCRF欠損割合が少なくエラー率も低い」⁵⁾が本研究でも認められるかを検討した。本研究に登録された135施設1,353症例(1施設あたり登録症例数は中央値7症例)から、3症例を登録した10施設と、12症例を登録した3施設のCRF66組を取りだし、問い合わせ/読み替えを要した項目名を抽出した。その結果、3症例登録する場合、CRCが関与すると医師が登録するよりも、修正を要するCRFの数は有意に少なく、主および副次評価項目に直結する「日付データ」に修正を要する項目のうち問い合わせを要した割合は有意に少なかった。12症例登録する場合にCRCが関与することの効果は明らかでなかった。以上の結果は、CRCの有無と登録症例数の大小だけではエラー発生の全てを説明できないことを示し、さらに、エラー削減を目的として何らかの介入を行う計画を立案する場合に、標的集団を登録数やCRCの有無だけで規定することの危険を示唆するものである。⁵⁾

文献 1) Davis JR & Nolan VP. Assuring data quality and validity in clinical trials for regulatory decision making: workshop report. National Academic Press, Washington, DC, 1999. 2) Favalli G, et al. Eur J Cancer 2000;36:1125-33. 3) Vantongelen K, et al. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1241-7. 4) Liénard JL, et al. Clin Trials (London, England) 2006;3:486-92. 5) 村山季実子. 研究者主導臨床試験における調査票記入データの欠損・不整合の発生頻度と施設問い合わせ状況. 本専攻修士課題研究論文, 2011年3月.