

おわりに

各県における罹患と死亡の乖離の程度の相違は、各府県のがん対策の効果の相違、そして取り組みの相違が反映されていると考えられた。がんの罹患や死亡の動向は、各県のがん対策の優先順位や具体的な対策を決定していくための必要不可欠な基礎資料であることが示唆された。

謝 辞

厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録」研究班の協同調査に参加された各登録室の研究者、西野善一（宮城県がん登録）、柴田亜希子（山形県がん登録）、三上春夫（千葉県がん登録）、味木和喜子（元国立がん研究センター）、片野田耕太（国立がん研究センター）、岡本直幸（神奈川県がん登録）、内藤みち子（新潟県がん登録）、服部昌和（福井県がん登録）、川瀬孝和（元愛知県がん登録）、岸本拓治（鳥取県がん登録）、西信雄（元広島県がん登録）、早田みどり（長崎県がん登録）に謝意を表す。本研究に対して、厚生労働省がん研究助成金（20-2）の助成を得た。

文 献

- 1) Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al: Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 19:335-51, 2000
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43-66, 2007

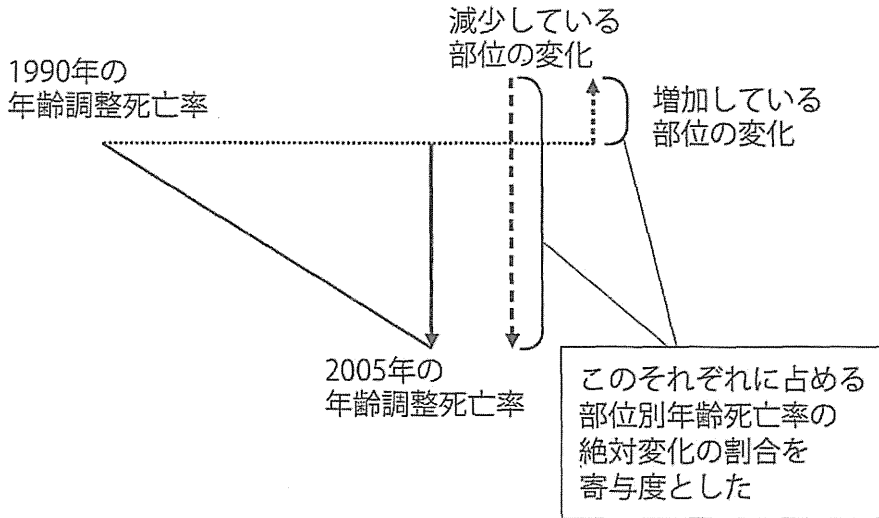
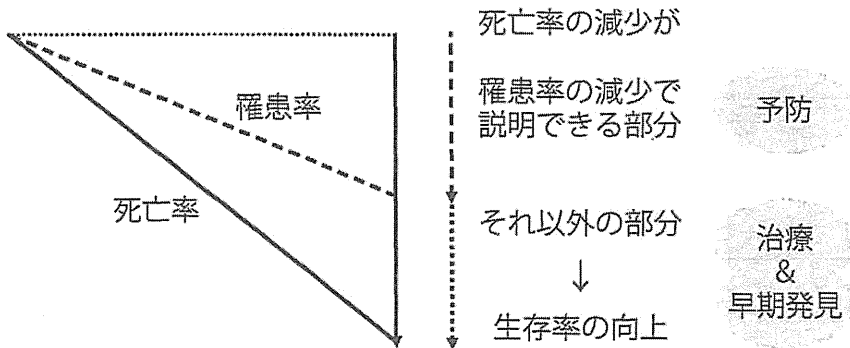


図3-1 部位別寄与度のイメージ



- 罹患率と死亡率が平行であれば、死亡の減少はほぼ罹患の減少により説明できるとみなす
- ただし、罹患してから死亡するまでにはタイムラグがあるため、罹患年は生存期間の中央値分ずらして考える

図3-2 減少している部位の要因

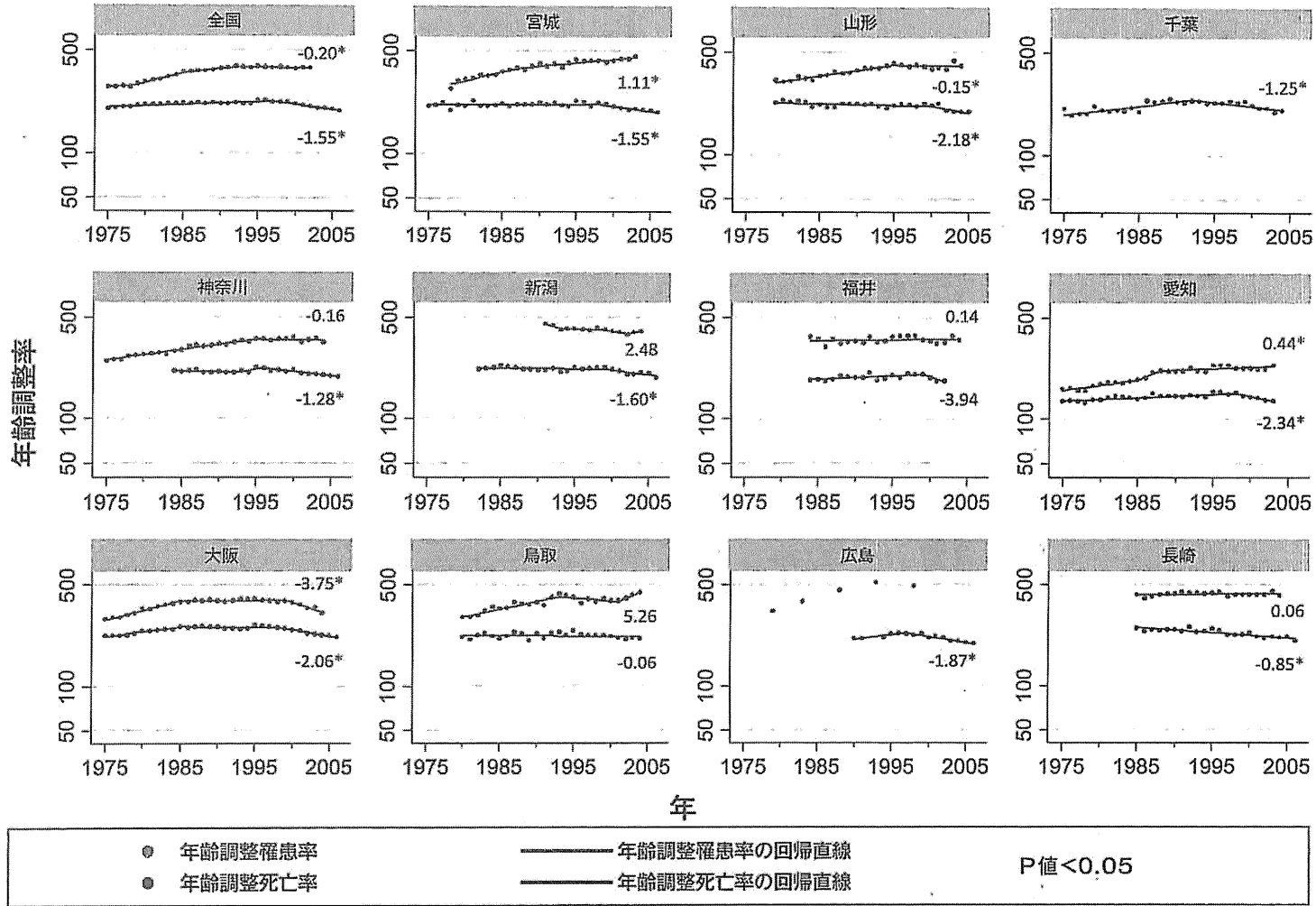


図3-3 全部位 (C00-96), 男

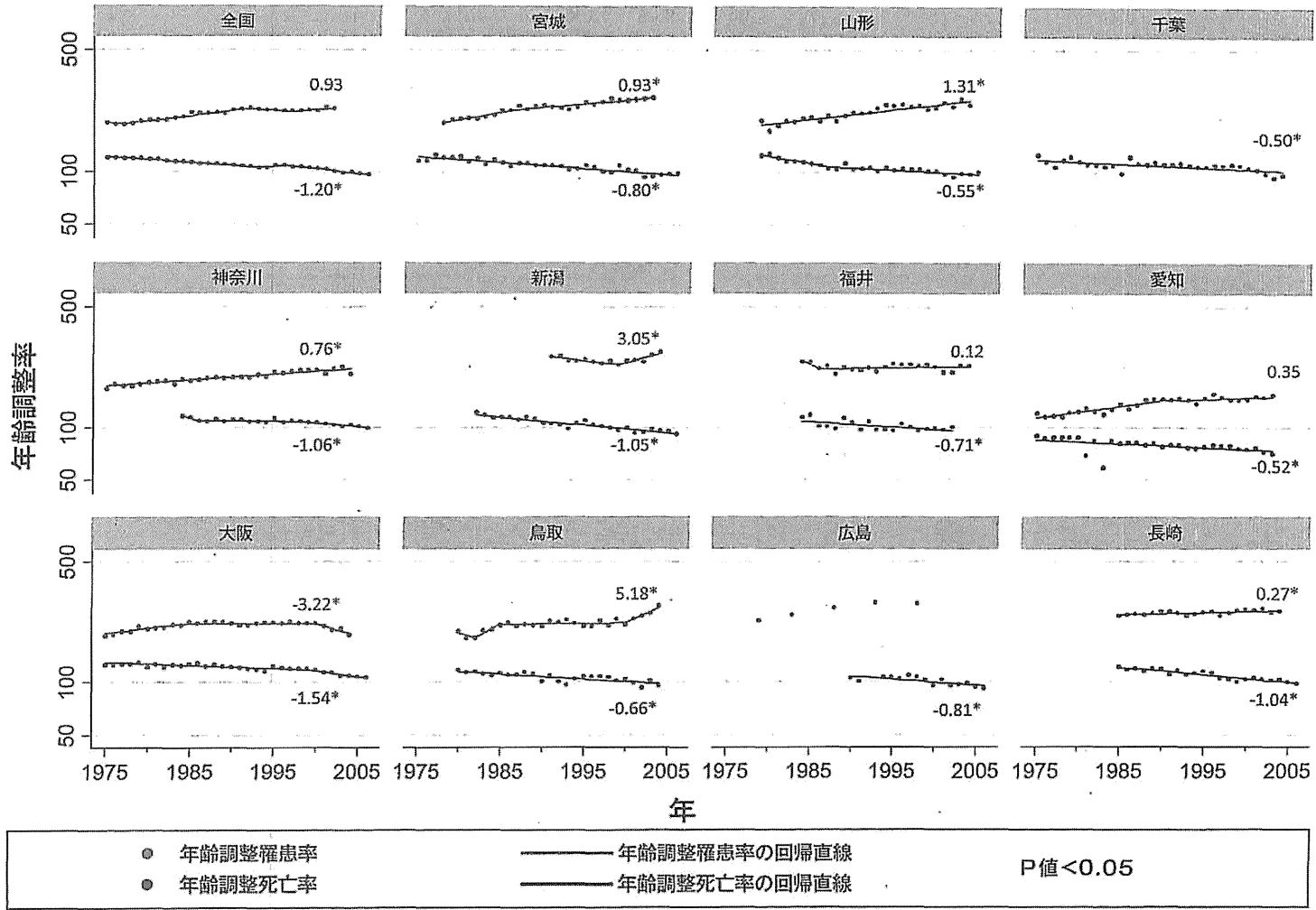


図3-4 全部位 (C00-96), 女

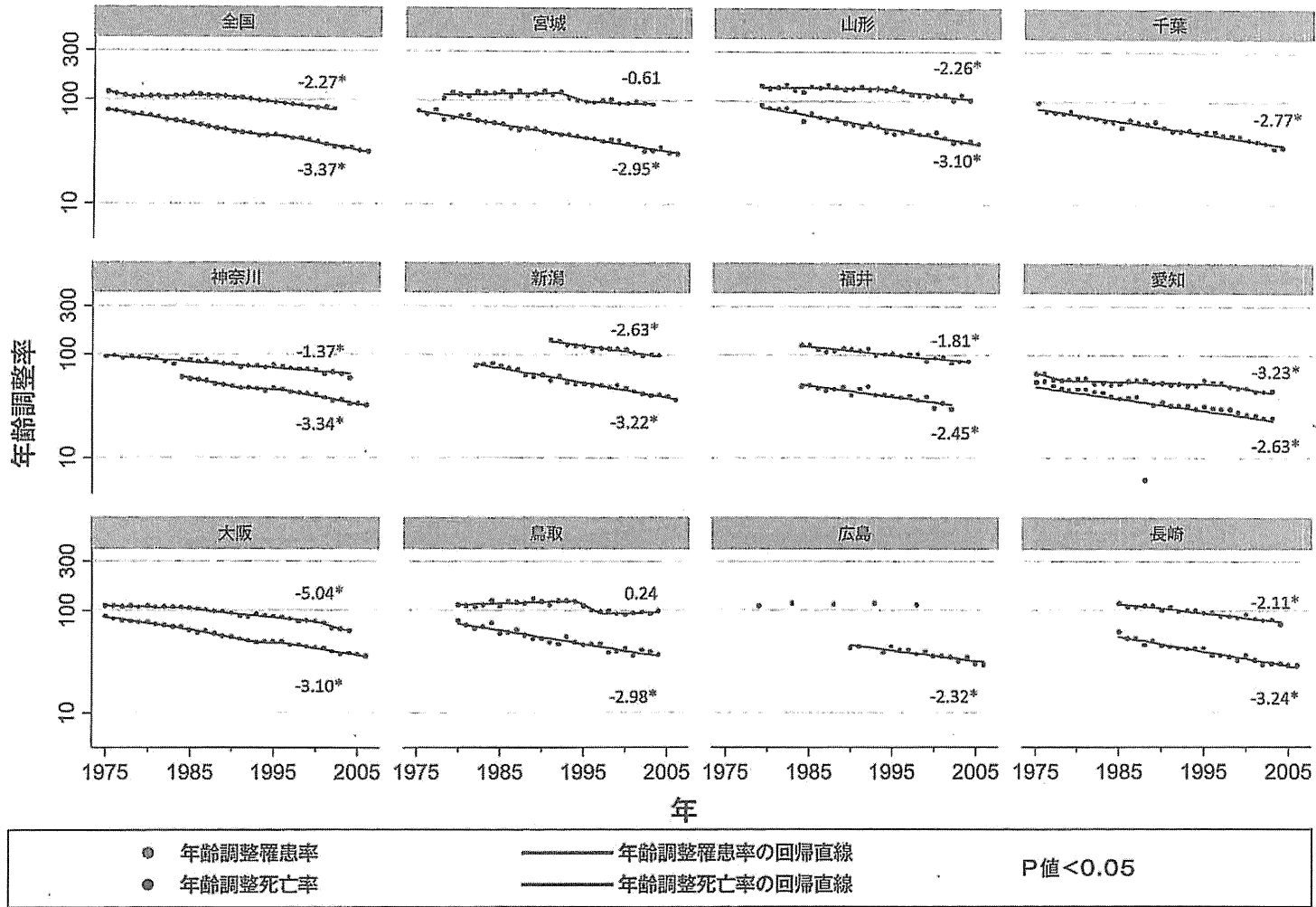


図3-5 胃 (C16). 男

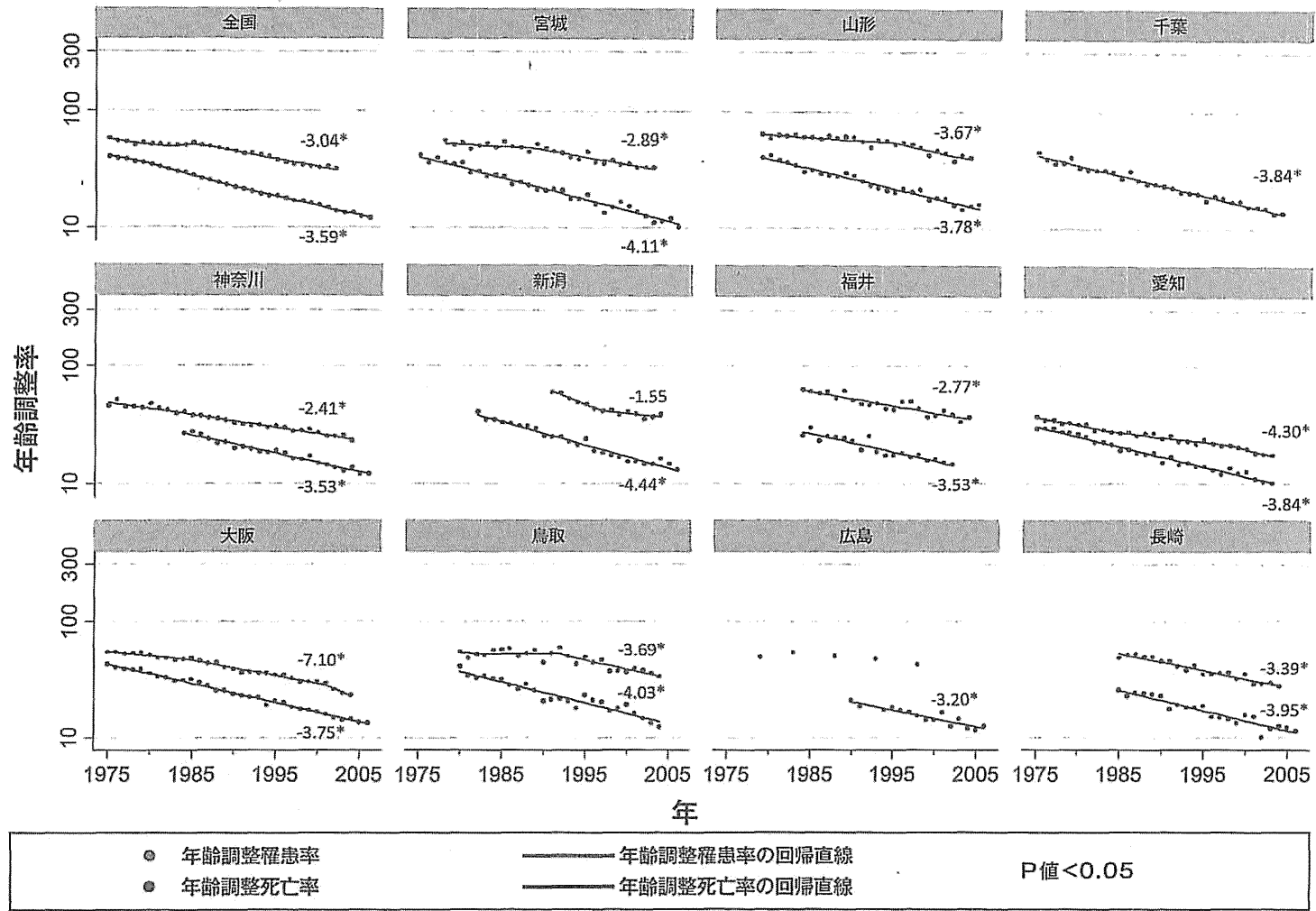


図3-6 胃 (C16), 女

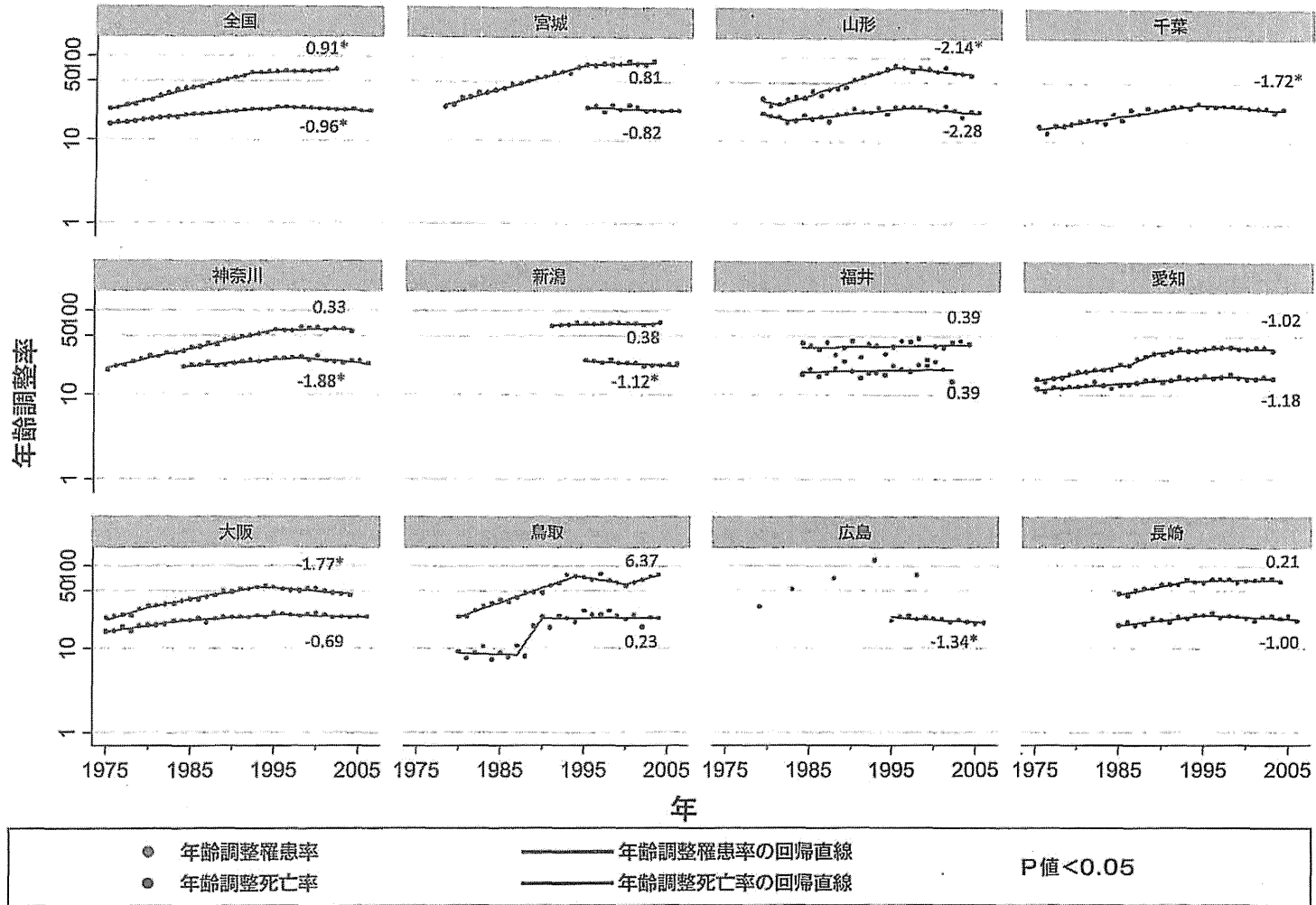


図3-7 大腸 (C18-21), 男

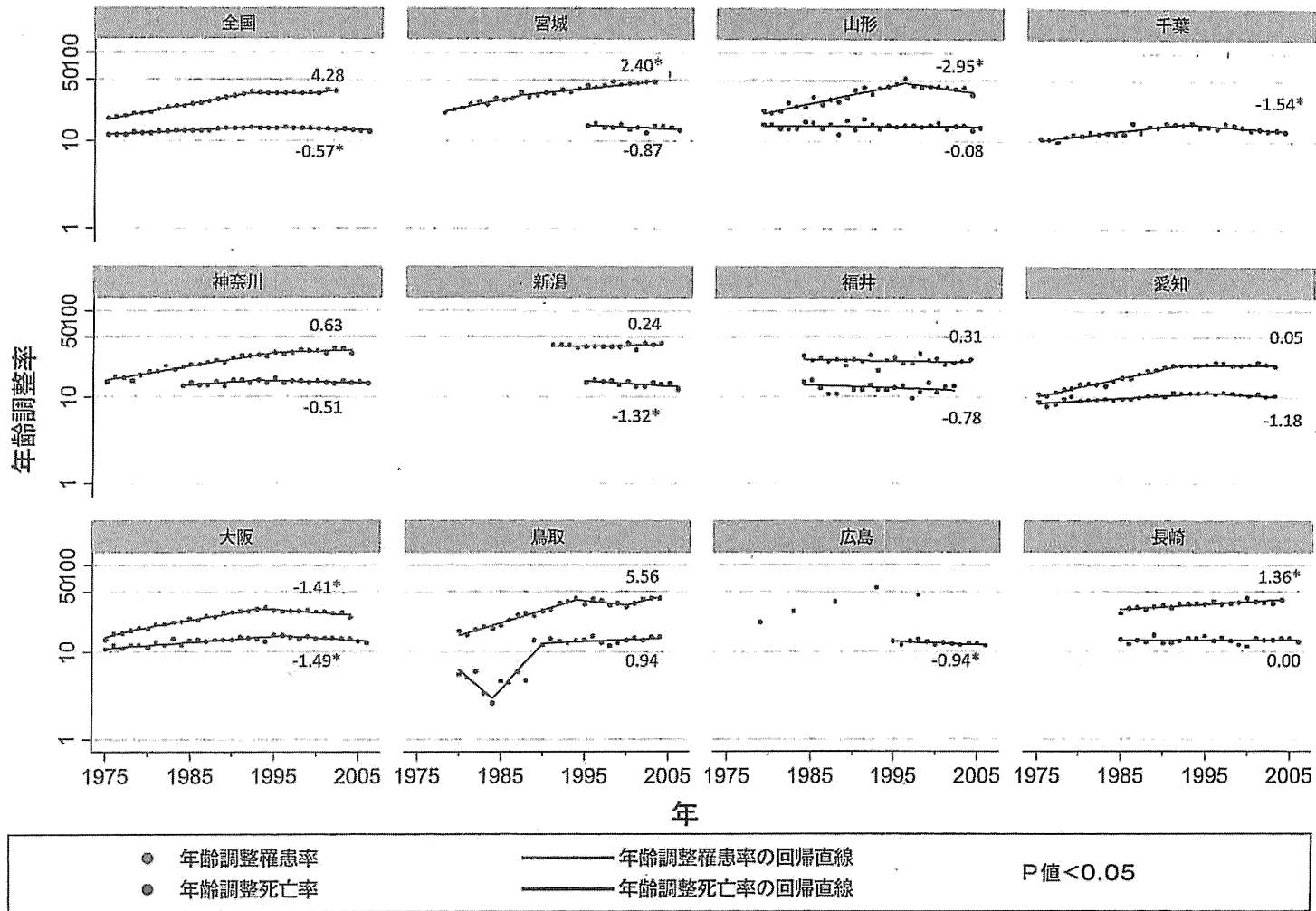


図3-8 大腸 (C18-21), 女

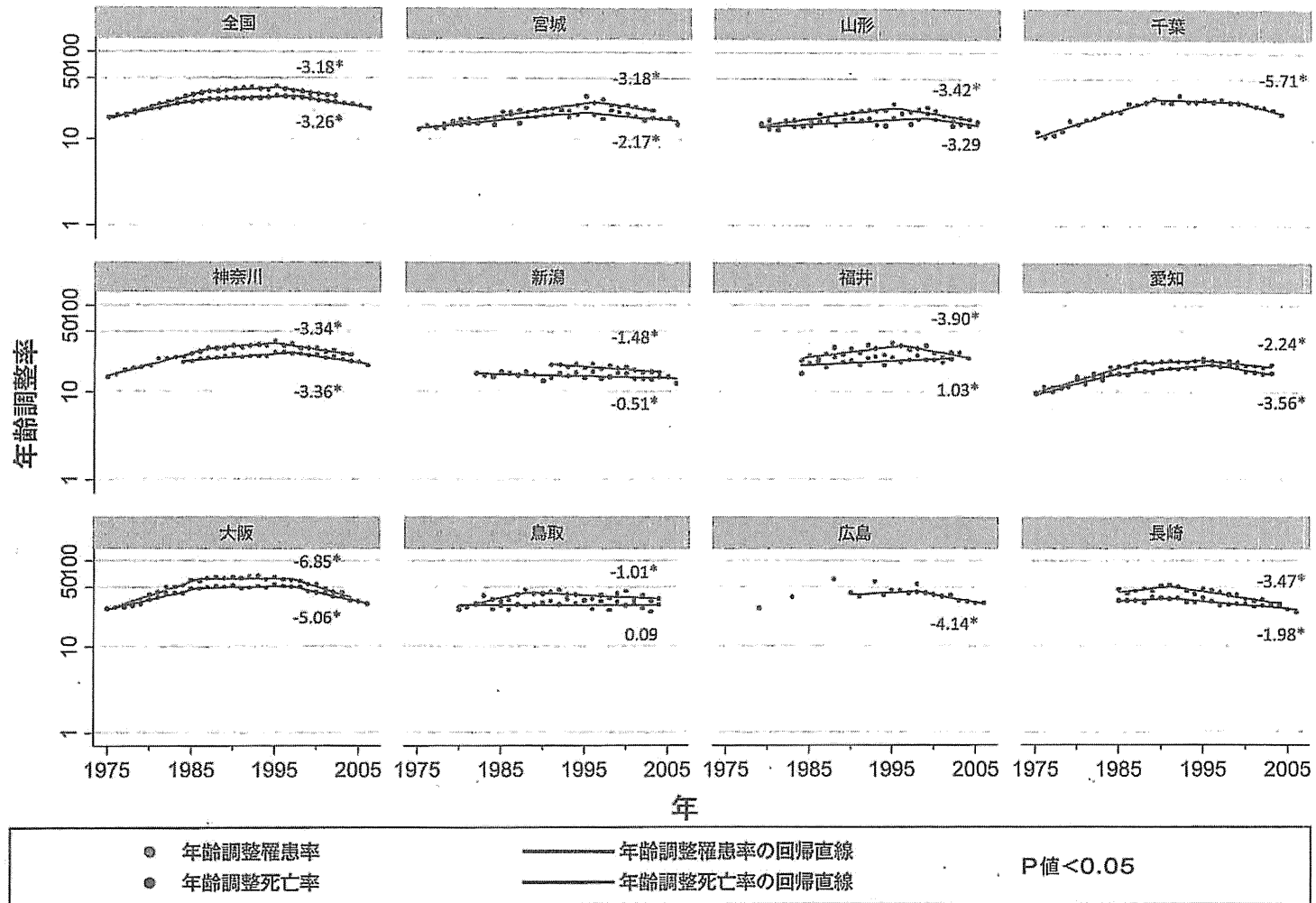


図3-9 肝 (C22), 男

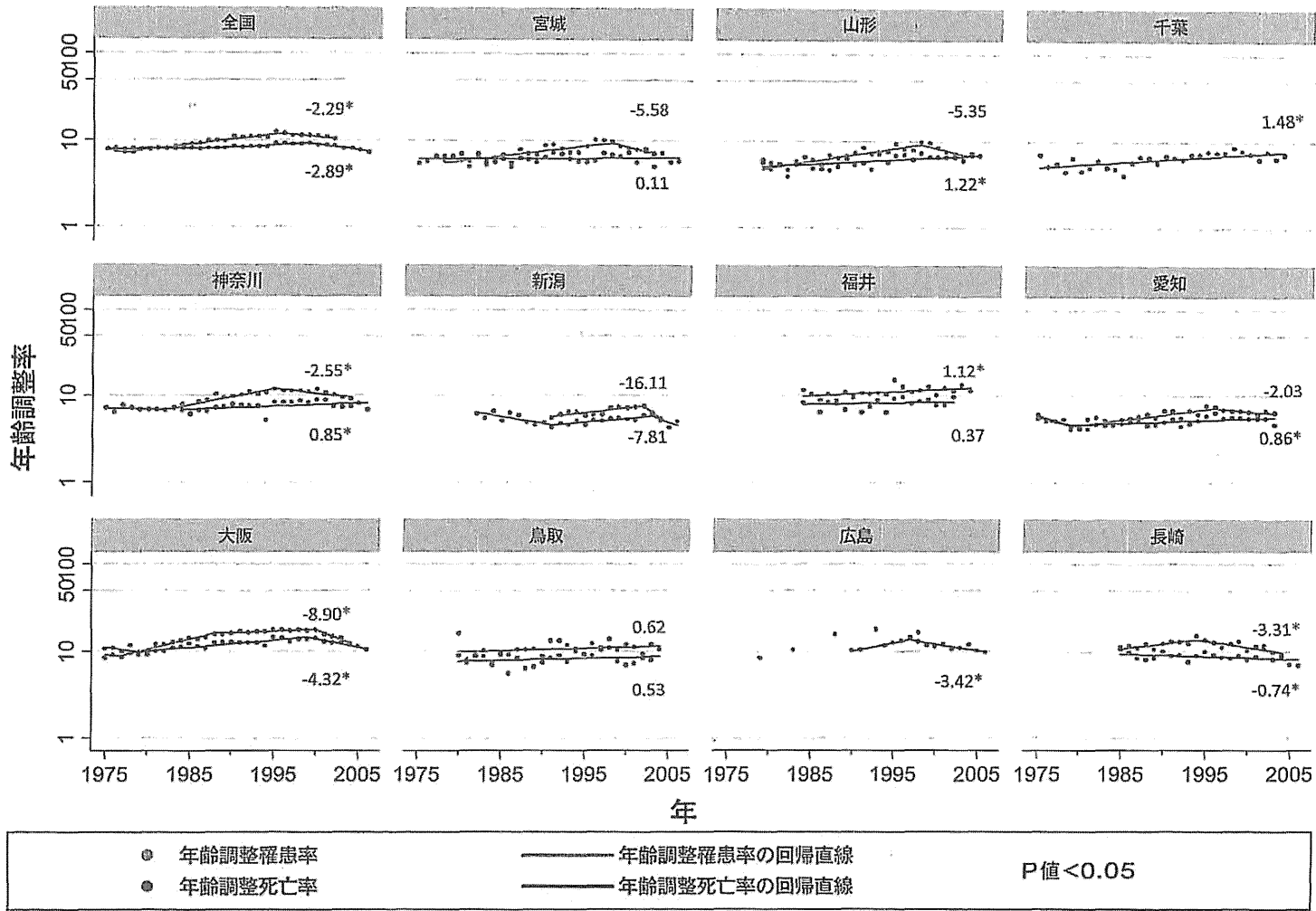


図3-10 肝(C22),女

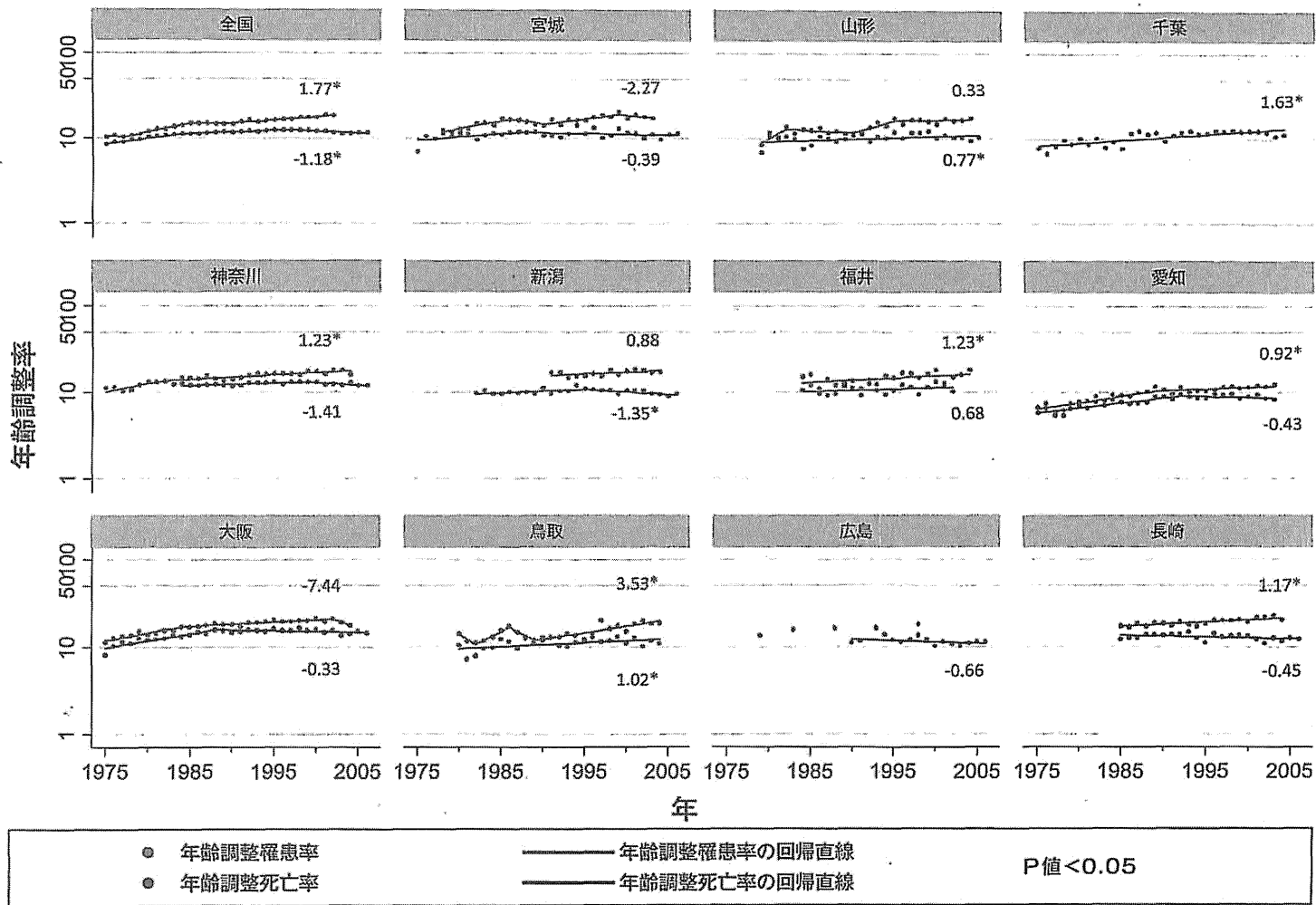


図3-12 肺 (C33,34), 女

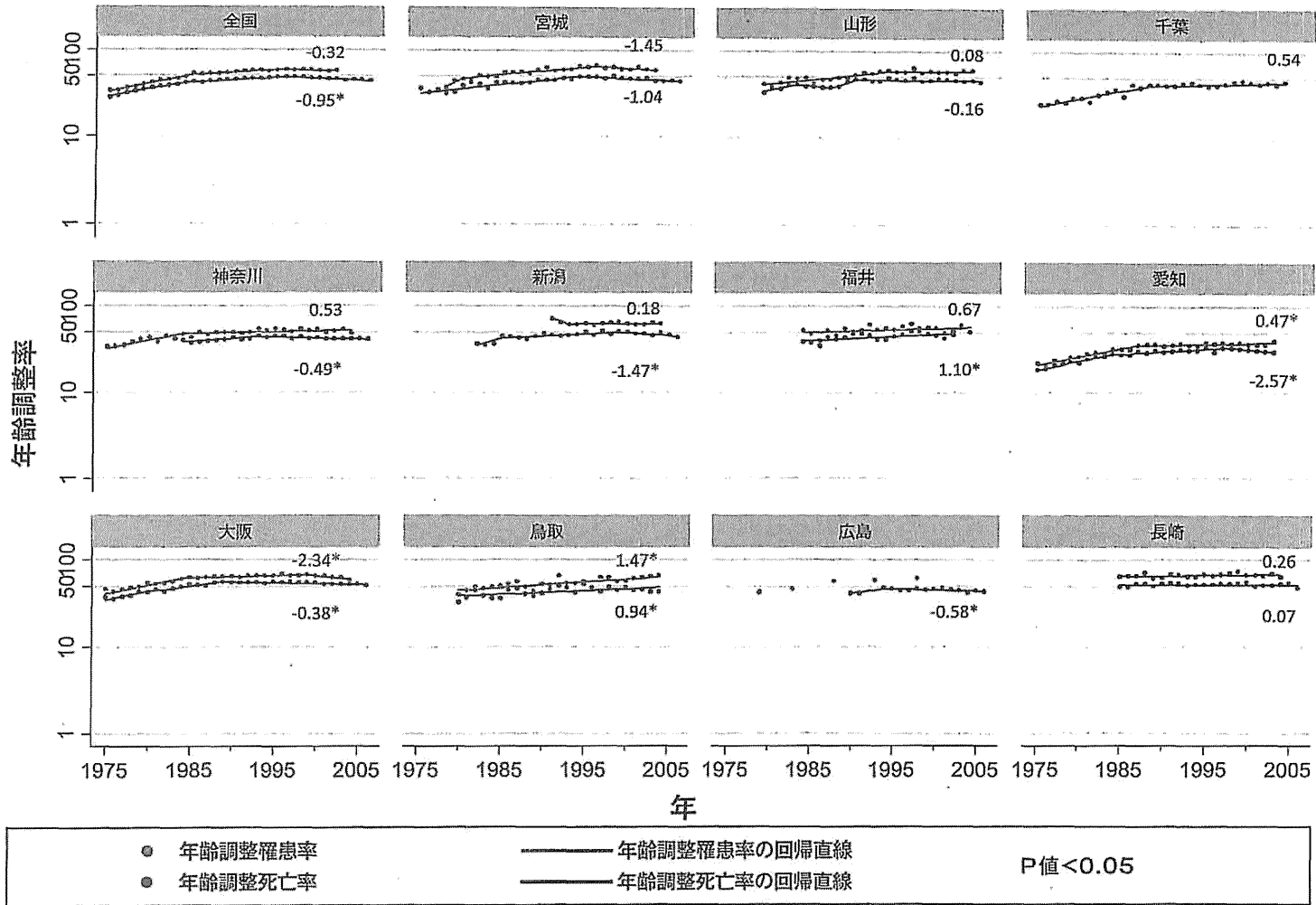


図3-11 肺 (C33,34), 男

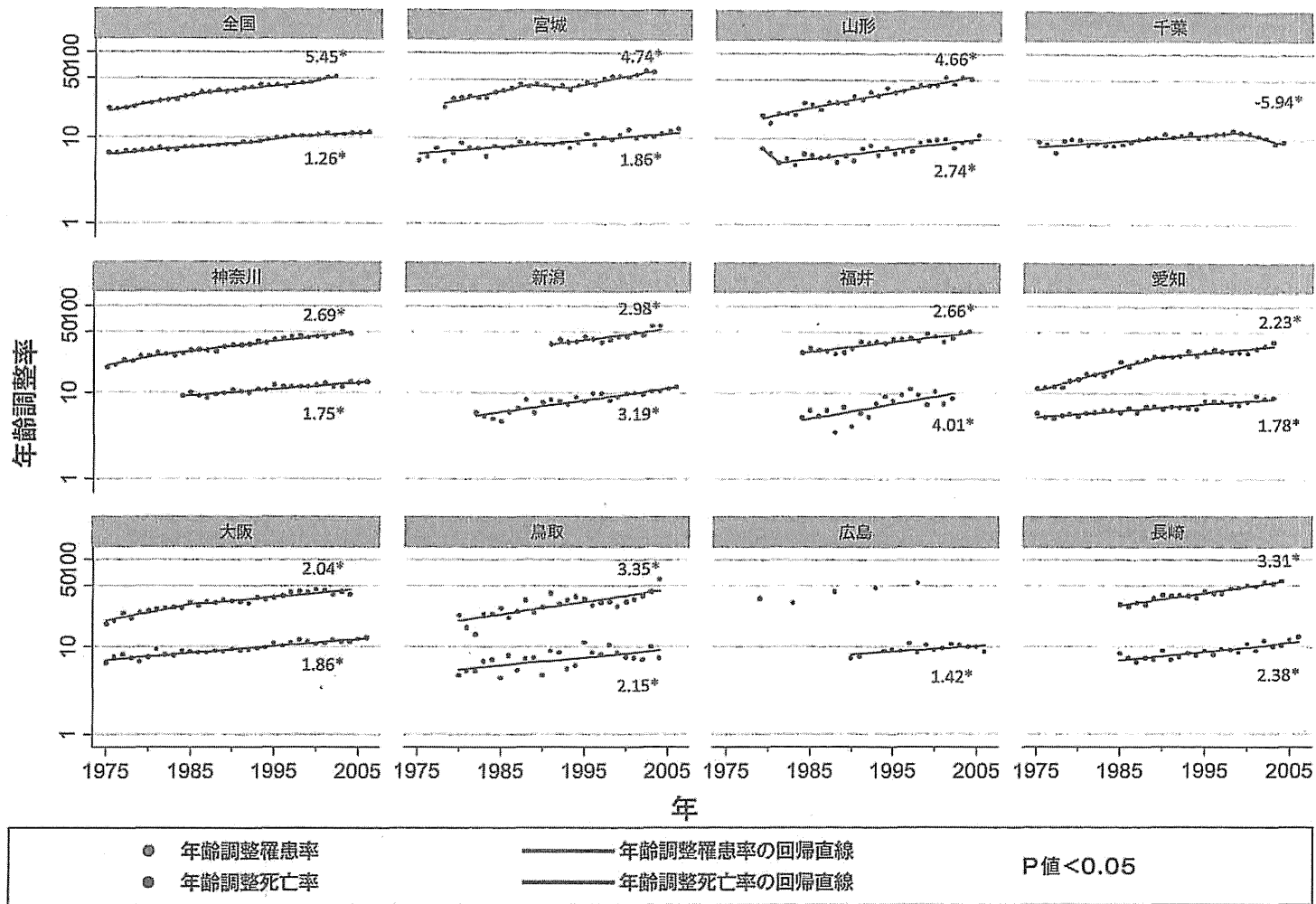


図3-13 乳房 (C50), 女

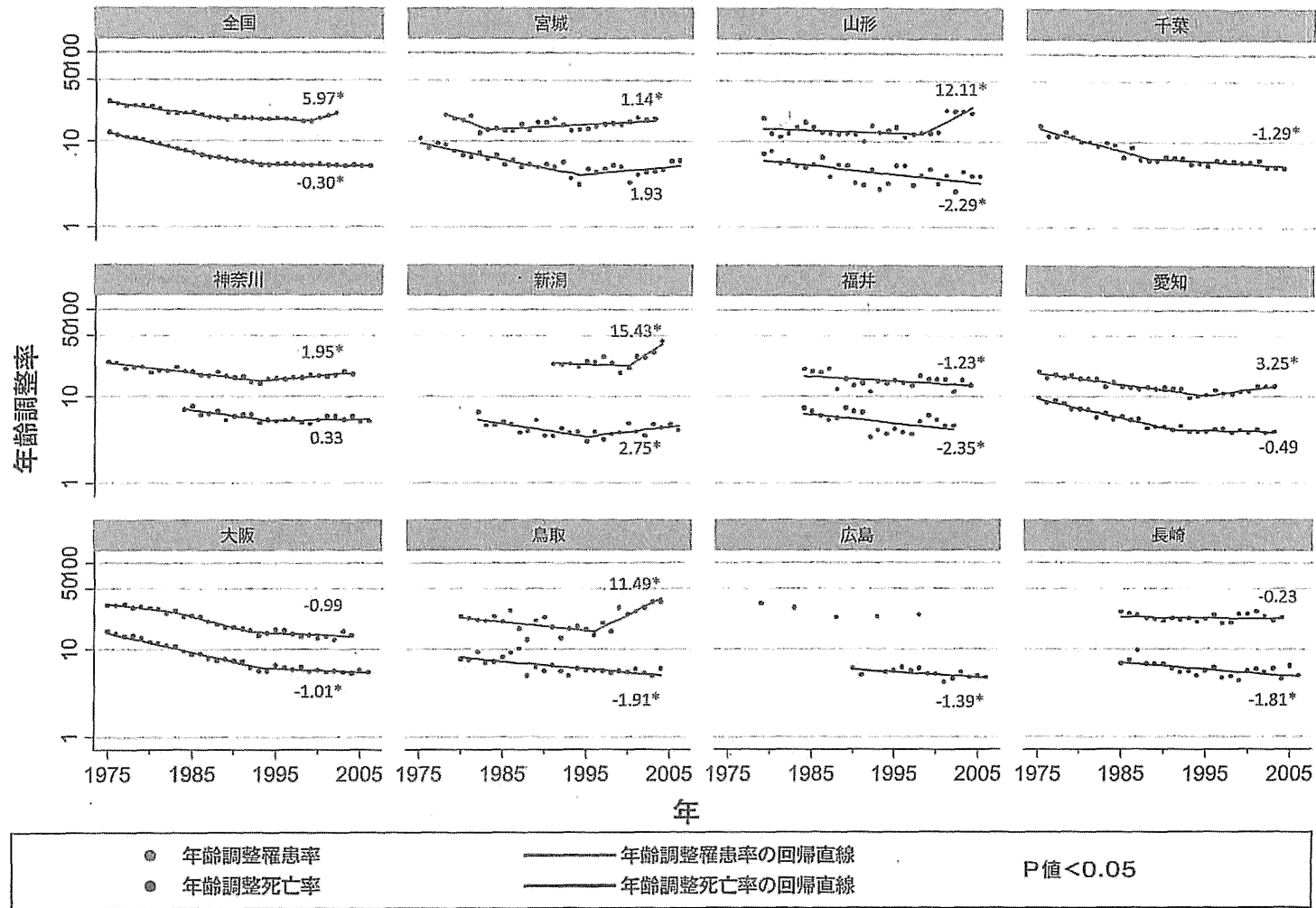


図3-14 子宮 (C53-55)

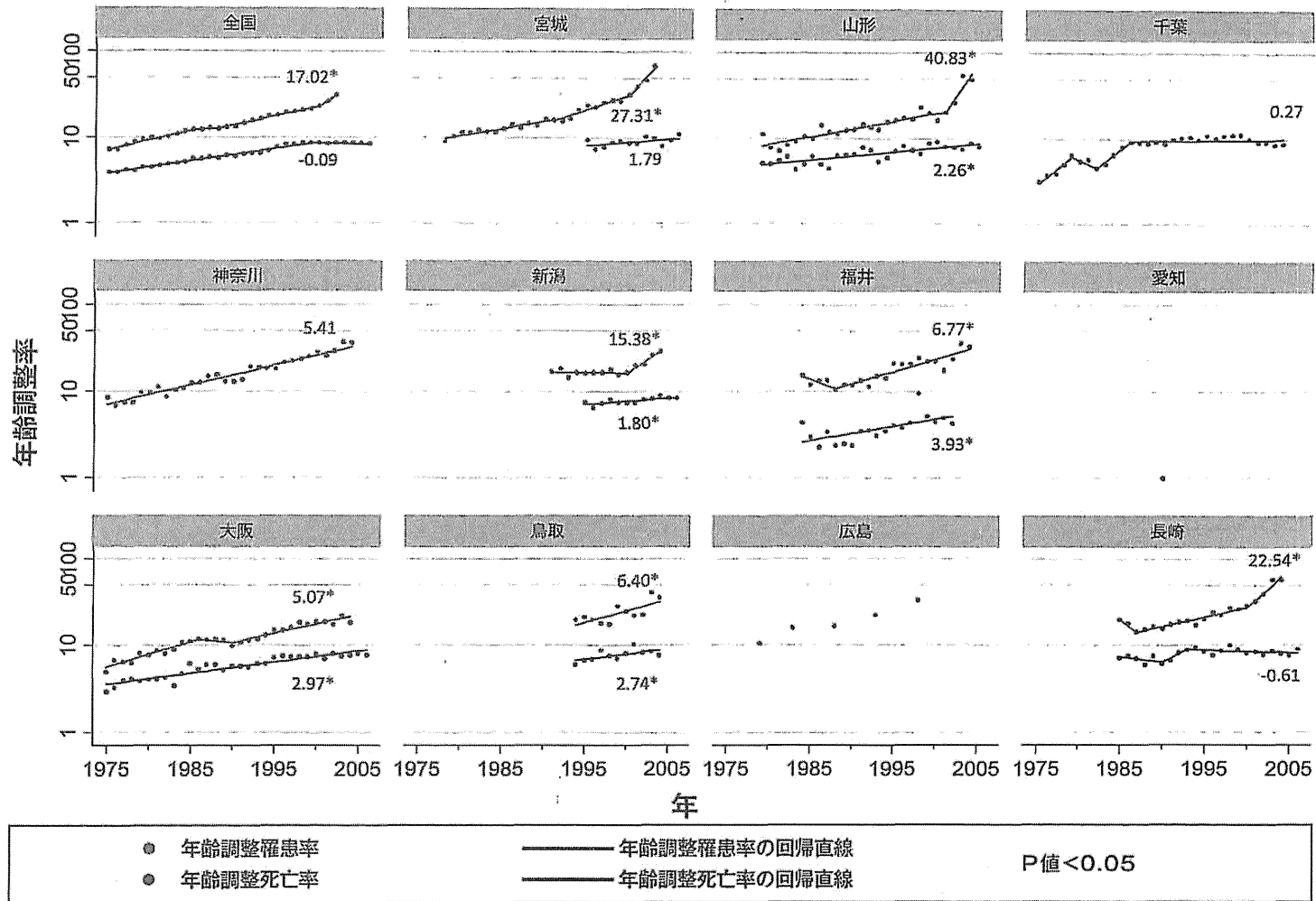


図3-15 前立腺 (C61)

表3-1 罹患率減少が死亡率減少に占める割合－府県別、死亡率減少の部位別寄与度の大きい部位別

			年齢調整死亡率					年齢調整罹患率					罹患率減少 の割合(%)
			起点	ASR	最新年	ASR	%change	起点	ASR	最新年	ASR	%change	
全国	胃	男	1997	42.6	2006	31.9	-25.1	1992	103.4	2001	84.4	-18.4	73.2
		女	1996	17.6	2006	12.0	-31.8	1991	43.0	2001	32.7	-24.0	75.3
	肝	男	1997	29.9	2006	22.4	-25.1	1997	37.8	2002	31.6	-16.4	65.4
		女	1996	9.1	2006	7.4	-18.7	1995	12.5	2002	10.3	-17.6	94.2
宮城	胃	男	1998	41.8	2006	30.8	-26.4	1990	122.8	1998	102.4	-16.6	62.9
		女	1990	20.8	2006	10.2	-50.9	1982	49.8	1998	37.5	-24.8	48.7
	肝	男	1998	21.5	2006	15.0	-30.6	1997	28.5	2003	21.6	-24.4	79.7
		男	1998	49.8	2006	44.2	-11.3	1997	61.9	2003	57.9	-6.5	57.4
山形	胃	男	1990	59.2	2005	38.6	-34.8	1985	137.9	2000	115.3	-16.4	47.1
		女	1990	28.0	2005	15.8	-43.6	1985	59.2	2000	46.2	-22.0	50.4
福井	胃	男	1990	40.7	2002	30.2	-25.8	1985	126.3	1997	101.1	-20.0	77.3
		女	1990	23.3	2002	14.6	-37.3	1985	59.8	1997	49.4	-17.4	46.6
大阪	胃	男	1998	46.0	2006	36.0	-21.9	1993	92.0	2001	74.9	-18.5	84.7
		女	1998	17.4	2006	13.4	-23.3	1993	35.8	2001	29.0	-19.0	81.6
	肝	男	1998	50.0	2006	32.0	-35.9	1997	59.9	2004	36.3	-39.4	109.7
		女	1998	14.3	2006	10.6	-26.0	1997	17.8	2004	12.3	-31.0	119.1
長崎	胃	男	1990	44.8	2005	29.5	-34.2	1985	117.2	2000	90.9	-22.4	65.7
		女	1990	22.7	2005	12.1	-46.7	1985	48.2	2000	34.5	-28.4	60.9
	肝	男	1991	36.7	2005	27.5	-25.1	1990	51.5	2004	32.3	-37.2	148.4
		女	1986	9.8	2005	7.3	-25.5	1990	12.3	2004	9.3	-24.8	97.3

■ 特集 小児腫瘍における多施設共同臨床試験の背景と進捗

臨床試験と観察研究のデータマネジメント

瀧本 哲也*

はじめに

小児固形腫瘍の領域でも、疾患ごとの研究グループを中心として、標準治療の確立・改良を目的とした多施設臨床試験が全国規模で行われている。臨床試験はある意味において一種の「人体実験」にほかならないが、データセンターにおけるデータマネジメントは、得られた結果の信頼性を確保することによって「良い人体実験」を行う¹⁾ための重要な仕組みである。

一方、小児がん領域の臨床試験においては、成人領域とは異なる小児特有の特性についても考慮されなければならない²⁾。もっとも顕著な違いの一つは、小児がんの発症数が成人に比較してきわめて少ないことである。日本小児がん学会の小児がん全数把握登録³⁾によれば、2008年は1,735例、2009年は1,700例となっている。一部登録もれの症例があるとしても、総数で年間2,500例（固形腫瘍に限れば年間1,500例）を超えないと思われる。また、小児においては治療後の生存期間が長く、晩期障害やQOLの意義が高いため、長期のフォローアップを要することも成人にはない特徴である⁴⁾。これらの特性は、少数例でいかにして治療効果を検出するか、真のエンドポイントを何に設定すべきかなどの点で臨床試験のデザインに影響するだけでなく、成人領域とは異なる研究の枠組みが必要であることを示している。

本稿では、小児固形腫瘍領域における臨床試験のデータマネジメントについて述べるととも

に、臨床試験と観察研究が並立する新しい小児固形腫瘍研究の枠組みについてもふれたい。

I. データセンターにおける臨床試験のデータマネジメント

データセンターの業務の中心は、臨床試験データを一元的に管理することによってエラーを防止し、信頼性を保証することである。ここでいう信頼性の保証には、品質管理 (quality control) と品質保証 (quality assurance) の2つの要素がある。

品質管理とは、「臨床試験の全プロセスに介入してエラーの発生を抑制することによって、全体としてのエラーを最小にする行為」であり⁵⁾、臨床試験がプロトコルどおり適切に実施されているかを確認するとともに、臨床試験の進行中に、登録症例のすべてのデータを対象として間違いを修正する作業がこれに該当する。もちろん「完全に正しいデータ」を得ることが理想ではあるが、実際には、エラーをゼロにするよりも臨床試験の結論に影響を及ぼさない程度に抑える（エラーの最小化）ことが重視される⁶⁾。

一方、品質保証とは、「定められた手順通りに実施されたことを確認することによって、得られた結果が信頼できることを証明すること」であり⁵⁾、狭義には臨床試験（あるいはその種々の段階）の終了後に行われる監査を指すが、臨床試験実施までのさまざまなステップの標準化も、品質保証に寄与するところが大きいと考えられる。

多施設で共同して臨床試験を実施することは、症例集積や得られた結果の一般化の点で有利である反面、管理が複雑で責任の所在が不明確になりやすく、施設間差のコントロールも必要になる⁷⁾。したがって多数の臨床試験の管理を単一のデータ

Tetsuya Takimoto

* 国立成育医療研究センター臨床研究センター臨床研究推進室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

センターで行うことは効率的であるだけでなく、臨床試験の安全、確実な施行にも寄与する。すなわち、臨床試験データを中央のデータセンターに集めて管理すること自体が品質管理の第一歩なのである⁸⁾。

データセンターで実際に行われている業務の具体的な内容を表に示す。

1. プロトコール作成の支援と臨床試験の開始準備

プロトコールは臨床試験の研究代表者が研究グループと協力して作成する。データセンターは、以下に述べるデータマネージメントやモニタリングを効率よく行えるように、プロトコールの作成段階から関与している。具体的には登録手順やデータを収集するための用紙〔症例報告書 (case report form : CRF)〕の作成、システムエンジニアと共同でのデータベース作成などの業務である。有害事象の報告用紙や報告手順については、臨床試験ごとに決定するのではなく、原則として共通の手順を用いる。CRFの作成にあたっては、プロトコールの記載に沿い、かつ臨床試験に参加する医師が記載しやすいように工夫するとともに、臨床試験間であるべく類似したレイアウトを用いるようにしている。これらの共通化は、品質保証の一環ともいえる。

2. 症例登録

症例登録には、あらかじめプロトコールが施設 IRB/倫理委員会で承認されている必要がある。データセンターはこれを確認するとともに、送付された症例登録票によってプロトコールの選択規準に合致していることを確認し、症例登録確認書 (プロトコール登録番号を含む) を送付する。

ただし、実際にはプロトコールが施設 IRB/倫理委員会ですでに承認されており、承認書がデータセンターに送付されていないだけのことも多い。

また、臨床試験においては治療開始後の登録を受け付けることはできないが、症例登録日はデータセンターが症例登録票を FAX 受信した日としているため、たとえ時間外であっても、治療を開始する前に症例登録票をデータセンターに送付す

表 データセンターで行われる主なデータマネージメント業務

1. プロトコール作成の支援と臨床試験の開始準備
 - ・登録手順の作成
 - ・各種検体提出手順 (中央診断・付随研究) 作成
 - ・データ収集内容の検討と収集時期の決定
 - ・各種 CRF 作成 (登録票, 検体提出用紙, 初診時レポート, フローシート, 有害事象報告書など)
 - ・統計学的事項について統計家の支援
 - ・登録システム, データベース設計 (システムエンジニアと共同)
 - ・キックオフミーティングの準備
2. 症例登録
 - ・参加施設管理
 - ・プロトコールの施設 IRB/倫理委員会承認の確認
 - ・適格性の確認, 不適格例の記録 (目視トリプルチェック)
 - ・症例登録確認書送付
3. データマネージメント
 - ・各種 CRF の受領と記録, 保管 (未回収の場合には督促)
 - ・各種 CRF 記載内容の目視ダブルチェック (空欄・不整合など) と問い合わせ・修正
 - ・データベースへの入力 (コンピュータによるロジカルチェック) と入力内容の目視ダブルチェック
 - ・解析用データファイルの作成とデータの最終クリーニング
4. モニタリング
 - ・臨床試験の進捗状況管理 (IRB/倫理委員会承認状況, 症例集積ペース, 治療の進捗と CRF 提出状況など)
 - ・適格性, プロトコール逸脱・中止例のチェック
 - ・有害事象報告の記載内容チェック, 研究代表者等への報告
 - ・定期モニタリングレポートの作成
 - ・研究代表者による CRF レビューへの協力

れば治療開始後登録にはならない。なお、観察研究においては症例をもれなく収集することが優先されるため、治療開始後の登録が許容されていることが多い。

3. データマネージメント

主な作業として、臨床試験参加施設から送付された各種 CRF の受領の記録および保管, 記載内容のチェック, データベースへの入力などが含まれ、データセンターが実施する狭義の「データ管理」に該当する。CRF が指定された時期に未回収

であれば督促を行い、送付された CRF に空欄や不整合などがあれば問い合わせを行って修正する(データクリーニング)。クリーニングされたデータのデータベース入力の際にも、入力ミスがないようコンピュータの論理チェックとあわせてマニュアルチェックを行う。また、プロトコルに規定された中間解析や最終解析の前には、入力されたデータに基づいて解析用データファイルを作成する。

4. モニタリング

データセンターは臨床試験の進捗状況(IRB/倫理委員会承認、症例集積ペース、症例別の適格性チェック、CRF 提出、プロトコル治療進捗、プロトコル遵守など)について把握し、定期的(通常は年2回)にモニタリングレポートを作成する。ただし、プロトコルに規定された重篤な有害事象については事象の発生時に研究代表者などに報告され、場合によっては緊急の対応がなされる。それ以外の有害事象は定期モニタリングレポートにまとめて記載されることになる。定期モニタリングレポートは、当該臨床試験の研究代表者や事務局の医師、および効果安全性評価委員会に提出される。

また、CRF に記載された治療内容や施設での臨床的判断の妥当性などについて、定期的に研究代表者によるレビューも行っている。

以上のように、データセンターによる試験データの中央管理の利点は大きいですが、限界もある。臨床試験におけるエラーは患者から最終報告書までのどの段階でも生じうる⁹⁾ので、例えばデータセンターに集められた CRF に記載された情報が、本当に医療現場で起きた事実と一致しているかはデータセンターでは確認できない。これを行うには参加施設を訪問して source document verification (SDV) を行う必要があるが、後期治療開発の臨床試験においては実際には困難である。

II. 臨床試験と観察研究

臨床試験は小児がんの治療成績向上に必須であるが、現時点では臨床試験が存在するのは一部の

疾患に過ぎず、また存在しても種々の理由で臨床試験に参加しない(できない)症例も少なくない。例えば、入院直後に急速に容態が悪化するような重症例には緊急の対応が必要なため、治療開始後登録が許されない臨床試験には登録されにくく、その予後も往々にして不良である。このような症例が臨床試験に登録されないことは選択バイアスにほかならず、臨床試験の結果の解釈(一般化可能性)に大きな影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、小児がんのような希少疾患では、このような臨床試験不参加症例についても、転帰を含む臨床情報を把握することは不可能ではないと考えられる。

一般に、研究対象とする治療を意図的に実施して介入するのが臨床試験であるのに対して、介入を行わず、自然の成り行きが阻害されないような状況下で行われる疫学的研究を観察研究とする¹⁰⁾。臨床試験に参加しない症例については、もちろん特定の治療介入は存在しないため、日常臨床で得られる結果を収集する研究は「観察研究」の範疇となる。別稿で詳述される小児固形腫瘍観察研究は、6つの固形腫瘍研究グループからなる小児固形がん臨床試験共同機構と、これまで臨床試験の病理中央診断に関与してきた日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会が共同して実施するものであり、全国のすべての施設からの参加が可能である。この研究では、臨床試験に参加しない症例についても登録時に病理学的(および疾患によっては生化学的)中央診断を行う。これによって、臨床試験参加の有無にかかわらずすべての登録症例を正確な診断のもとに把握できるだけでなく、中央で熟練した専門医による診断を一括して行うことによって、初診時の病名や予後判定、および治療方針決定のために重要な情報を患者に提供することができると思われる。

観察研究のデータ管理は、国立成育医療研究センターで行われる。最終的には、観察研究と臨床試験との関係は、図のようになることを目指している。すなわち、すべての小児固形腫瘍について一次登録を行い、これに続いて固形腫瘍研究グループが実施する臨床試験か、観察研究のどちらかに登録(二次登録)する、というものである。

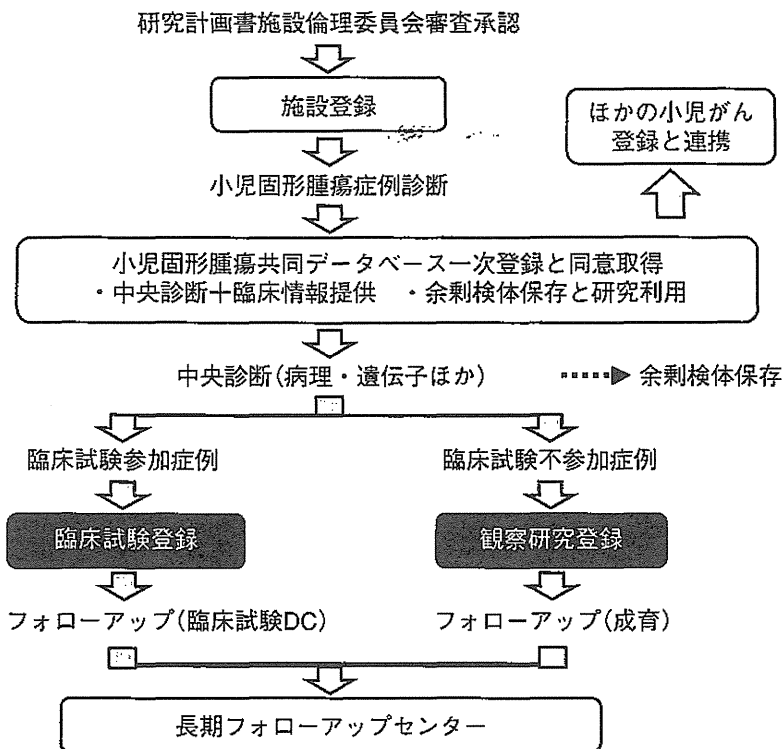


図 小児固形腫瘍研究の流れ (最終目標)

観察研究で収集するデータは、診断時の臨床情報、治療内容、および1年ごとの転帰と長期的合併症などであるが、具体的な内容は腫瘍ごとに異なる。臨床試験よりも簡単な内容となるが、臨床試験が存在する疾患については、なるべくあとで比較可能となるようなデータを収集する。臨床試験参加例については、観察研究のデータに該当する項目について、臨床試験のデータセンターから後日収集する。したがって、観察研究のデータセンターと臨床試験ごとのデータセンターとは、一次登録された症例が臨床試験に参加したかどうかの把握、症例の臨床試験へのリクルート、臨床試験参加症例のデータ移管などにおいて、密接な連携をとっていかなければならない。

このように臨床試験と並行して観察研究を実施することにより、わが国における小児固形腫瘍の実態を一つの大きな枠組みのなかで把握できるだけでなく、診断時の登録や中央診断の手順の共通化などもはかっていくことができると考えられる。

III. 今後の展望

これまで述べたように、小児がんの治療成績の向上は、臨床試験参加例だけではなく、非参加例も含めた全体のなかで考えることが重要であると思われる。しかしながら、臨床試験はもちろん、すべての小児固形腫瘍を対象とした小児固形腫瘍観察研究でさえ、患者の同意を必要とする「研究」であるという性格上、疾患ごとの発症頻度を把握することは困難である。したがって、小児固形腫瘍の全体像の把握のためには、日本小児がん学会の全数把握登録や関連諸学会による小児がん登録との連携をはかっていく必要がある。この際、登録画面を連続させるなどのオンライン登録システム上の工夫を行うことは、重複登録や登録もれ、あるいは施設の負担を減らすために重要と思われる。

はじめに述べたように、治癒すれば長期の生存が期待される小児では、内分泌学的合併症や二次がんなどの多くの長期的合併症の実態を把握し、予防や治療を系統的に行っていく必要がある。このためには、臨床試験や観察研究の登録例を、研