

シンポジウム2 ● 研究者主導臨床試験の支援をどうするか

データマネジメントを医師の視点から見た経験から

京都大学大学院 医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野

樋之津史郎

はじめに

私は1987年に筑波大学医学専門学群を卒業し、7年間の泌尿器科研修の後、8年間東京大学疫学生物統計学教室と薬剤疫学講座でデータ管理と臨床試験の方法論を学んだ。その後、筑波大学腎泌尿器外科講師として臨床試験に携わり、2008年9月から京都大学薬剤疫学分野に異動し、臨床研究の方法論や実践について研究と教育を行っている。筑波大学での研修中であった1992年10月に1週間ヨーロッパのEORTC (European Organization of Research and Treatment for Cancer) のデータセンターを見学した。

1 欧米の臨床研究

私がEORTCのデータセンターを見学して感じたのは、分業して標準化した職種の有機的集合体として臨床研究組織が運営されていたということであった。その一つの要素がデータマネジメントである。現在は全国に複数の臨床研究グループが作られ、それぞれデータセンターをもって運営されているが、1990年代前半の日本ではまだ発展途上の状態であった。データセンターが発達していくために重要な要件の一つに、研究者におけるデータマネジメントの重要性の認識がある。

2 データマネジメント

「臨床データマネジメント」とは、「臨床試験データを取り扱うための品質管理を実施し、最終的にその品質を保証すること」と教科書¹⁾には書かれてい

る。データマネジメントにおいて重要なツールは調査票 (case report form, CRF) と情報技術 (information technology, IT) である。CRFをどう設計して、いつ発行し、どのような方法で回収してチェックするかということを体系的に把握しておく必要がある。プロトコル作成時からデータマネジメント担当者が関与して意見を述べていかなければならない。

EORTCではプロトコルドラフトができた時点で作成委員のなかにデータマネジャーやキーパンチャーが入っている。データマネジメントの要素としては、CRFの設計とデータベーススキーマ設計への関与という業務がある。また、出力の前にデータソースとなるCRFを発送、回収し、必要に応じて督促する。回収されたCRFはチェックを行い、問い合わせをする。問い合わせをするかどうかの判断には、専門的臨床知識が必要で、単純な記入ミスなのか、本当に記載されたような事態が起きているのか、早急に確認しなければならない。1項目についての問い合わせをするかどうかの判断も、他の項目との関連を確認し、研究自体の対象や介入方法によって起こりえる範囲内なのかどうか判断して、場合によっては迅速な対応が必要になる。加えて、CRFの回収状況や、督促状況、問い合わせの送付、回答状況など進捗管理も重要である。このようにデータマネジメント自体は非常に地味な業務であり、それ自体が研究論文のテーマになりにくいことから、日本のアカデミアにおいてデータマネジメントに関わるのみでは業績につながりにくく、キャリアアップの道が限



図1 NWTS DSCの病歴室

1969年の登録1例目からすべてのCRFが保管されている
(1998年6月時点で約7000例)。

られているように思われる。

米国におけるデータマネジメントの認識がどのようなものであるか、一つの例を紹介したい。私は1996年から日本Wilms腫瘍研究グループの一員として、米国のNational Wilms Tumor Study (NWTS) の年1回のセミクロズドな会議に3回オブザーバー参加した。NWTSはアメリカNational Cancer Institute (NCI) の資金援助を受け、1960年代からいくつもの臨床試験、とくにランダム化比較試験 (randomized clinical trial, RCT) を行ってWilms腫瘍に対する集学的な標準療法を確立してきた。シアトルのFred Hutchinson Cancer Research Centerの中に作られたNWTS DSC (Data Statistical Center) には1969年に臨床試験に登録された1例目のCRFから、すべてのデータが保管されている(図1)。別の部屋では長期予後調査のためのFAX送付をしたり、個別に電話して現在の健康状態を確認したり、新しく何かの疾患で通院中であれば、その情報を集める努力を行っていた。NWTSで行われた臨床試験の結果から、組織学的にfavorable histologyと診断されたstage IIからIIIのWilms腫瘍は、手術の後放射線治療とアクリノマイシンD、ビンクリスチン、アドリマイシンの3剤併用化学療法を行うことで3年生存率が約90%まで改善された²⁾。予後が改善されると、いわゆるcancer survivorが増えることになり、長期経過観察中に新たな問題が生じることがある。その一つがsecond malignancyといわれる他の悪性腫瘍の発症である。そこで、NWTSでは長期の詳細な予後調査から、

second malignancyのリスクを血液腫瘍と固形癌に分け、治療後10年以内にほとんどの白血病、リンパ腫は発症するが、10年以後は発症していないこと、治療直後から指数関数的に固形癌は発症が増えていき、たとえば30歳代の大腸がんなど若年には珍しい固形癌の発症を認めることを1995年JCOに報告した³⁾。

この報告をまとめるためには、地道で継続的な長期予後調査が必須であり、その部分はデータマネジメントに強く依存している。そのデータマネジメントへの認識を表しているのが著者の順番である。first authorのBreslowは生物統計家、second authorのTakashimaはデータマネージャーである。third authorのWhittonになってはじめて小児科医が出てくる。この論文にみられるように、長期予後追跡調査における二次発癌を明らかにするために、統計家とデータマネージャーがどれほど重要かを認識し、努力したメンバーを認めて、firstあるいはsecond authorにして業績もつくるという態度は、日本でも見習うべきであると思われる。

では、日本ではデータマネジメントに関する論文はどのくらい報告されているのであろうか。少し古い調査だが、2009年6月にPubMedを用いて“data management [TI]”という検索式でデータマネジメントをタイトルに含む論文を検索した。507論文ヒットし、日本からの論文は10論文のみで、多くは臨床検査のデータ管理についての論文であった。臨床試験のデータマネジメントについて書かれているのは、東京大学の大橋先生の論文⁴⁾、大橋先生の教室で大学院生をしておられた血液内科医の齋藤先生の論文⁵⁾、そして同じく大橋先生の教室で卒論を書かれ現在京都大学の探索医療センターにおられる新美先生の論文⁶⁾のみであった。この論文数からもわかるように、日本ではデータマネジメントの認識が、まだまだ十分ではない。しかし、すべて欧米が進んでいる、あるいは良いというわけではない。たとえば、NWTSは臨床成績がこれ以上改善されない(すでに十分治っている)と判断されてNCIからの研究費はデータ保管のための費用だけになり、研究組織は小児悪性腫瘍研究グループに吸収される形で消滅した。このような例をみても、欧米に見習う点はたくさんあるが、日本には日本の事情があるわけで、そこを冷静に判断しながら日本でのデータマネジメントを育て

ていかなければならないと思う。

3 医師主導臨床試験を支援するために

JCOG0209QOL事務局の経験から、調査票発行、回収、督促のシステムを進捗管理とあわせて行うプログラムを開発して運用することが人的、金銭的コストダウンにつながる事が明らかになった。各調査票にバーコードを印刷するようにして、症例番号などは手入力しないでバーコードスキャンすることで入力ミスを減らすこともできた。このシステムは現在 JCOG0401のQOL事務局である香川大学で運用されている。このようにITと手作業を組み合わせることで、大規模なデータベースを必要とせず、しかもある程度以上の質を確保する可能性はあると思われる。もっと症例数が少ない臨床研究であればデータ管理は、たとえばエクセルなどを用いて行うことも不可能ではないと思われる(この点は、多少議論の残る点ではある)。ただし、その際のセキュリティや訂正履歴、バックアップなどの点で気をつけなければならない。重要なのは必要なデータの質を見通し、それに必要なリソースがどの程度かを見極めることができる人材を育成し、その人材に十分な経験を提供できる環境を整備することである。

4 人材育成の場

京都大学大学院医学研究科の社会健康医学系専攻には医師、歯科医師を対象とした1年の修士課程である「臨床研究者養成コース(master of clinical research, MCR)」というコースがあり、毎年5~8人の学生に臨床研究のプロトコル作成、研究実施、解析の教育を行っている。また、「遺伝カウンセラー・コーディネーターユニット」という遺伝カウンセラーやclinical research coordinator (CRC)を教育する修士課程も用意されている。これらの教育課程がすべてをカバーできるとは考えていないが、日本の各所

に同様の教育、研修の場ができていくことが日本全体の質向上につながると考えている。

さいごに

研究者主導の臨床試験は、比較的少数の対象のことが多いが、プロトコルは複雑でCRFの種類やデータ取得のタイミングもさまざまである。これらはある程度以上の質を保ってデータマネジメントするには、個人の無償の努力に依存しては継続性において問題点が残る。つまりデータマネジメントにはある程度のコストをかけて分業する必要性を、研究代表者レベルの研究者が認識することが、最初のステップであると思われる。しかし、コストをかけすぎてオーバークオリティにする必要はなく、十分な知識と経験のある人材と適切なITを投入することによって、必要な質を保ちながら限られた資金の範囲内で研究を実施することが重要であると考えている。

文 献

- 1) 大橋靖雄, 辻井敦. 臨床試験データマネジメント: データ管理の役割と重要性. 医学書院; 2004.
- 2) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. Cancer 1981; 47: 2302-11.
- 3) Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1995; 13: 1851-9.
- 4) Ohashi Y. International collaborative trial: from the viewpoints of statistics and data management. Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34(2): 312-5.
- 5) Saito A, Sakai J, Kurihara M, et al. Clinical safety data management in company non-sponsored trials. Nippon Rinsho 2003; 61(9): 1658-65.
- 6) Niimi M, Fukuda H, Yamamoto S, et al. Data management for clinical trials at the data center. Gan To Kagaku Ryoho 1998; 25(2): 253-9.