

Biostat/Bioinformatics Support for a Large Clinical Trial (N = 500-10000)

Large clinical trials typically involve numerous clinical centers and investigators. As with smaller trials, a Data and Safety Monitoring Board will be required. The resources needed for a data and statistical coordinating center will be 1.5-3.0 times larger than those for a medium sized trial (next slide).

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

7

Biostat/Bioinformatics Support for a Large Clinical Trial (N = 500-10000)

90% of cost is personnel ...

- Senior biostatistician (preferably with a PhD), 40-60 % time
- MS level biostatistician, 200 % time
- Data management staff: 100 % time
- Web Programmer: 75% time
- Data quality control: 50 % time
- Other clerical/admin: 50 % time

Total Personnel: 5.15-6.00 % time.

Personnel Cost per year (in U.S.): ~\$400K

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

8

Biostat/Bioinfo Support for a Clinical Trials Network (3-6 protocols simultaneously)

Personnel is 90% of costs ...

1. PhD level biostatisticians: 2-3
2. MS level biostatisticians: 4-8
3. Data Management Staff: 3-5
4. Web programmers: 2-3
5. Data QC Staff: 2-3
6. Admin Staff: 1-1.5

Personnel Costs per year (U.S.) : \$1-1.5M

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

9

Biostatistical Consulting Group

An active clinical research program requires biostatistical input for design, planning, monitoring, analysis and presentation of results for clinical research.

A stable dependable unit of well-trained and experienced biostatisticians and data management staff is

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

10

Biostat Consulting Group, Contin.

For an active clinical research unit, the following staffing levels are recommended:

1. 1-2 PhD level biostatisticians
2. 2-3 MS level biostatisticians
3. 1 data management expert
4. 1-2 data entry/data quality control staff
5. 1 web data entry programmer

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

11

Biostat Consulting Unit, Contin

Additional resources:

1. Computer server network and backup system; sound security
2. Data management software
3. Data analysis software (SAS, Stata, SPSS, Sudaan)

Keio February 2010 Biostats for Clinical Trials

12

Biostat Consulting Unit: Cost

The cost of maintaining a unit like that just described in U.S. dollars: \$400K-700K.

Such a unit should be 70-80% self-supporting after 3-5 years of operation, provided grants and contracts are available to support personnel

Keio February 2010 Biostats for
Clinical Trials

13



慶應義塾大学における 臨床研究・治験の基盤整備と改善の現況



○神山 圭介* 大山 佳な* 友次 直輝* 佐藤 裕史* 武林 亨*†

*慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター(CCR), †同 衛生学・公衆衛生学教室

はじめに

慶應義塾大学医学部は、国際水準の臨床研究(自主臨床試験、観察研究、橋渡し研究など)および治験の拠点形成を目指して、平成18年度にクリニカルリサーチセンター(Center for Clinical Research; CCR)を設立し、厚生労働省臨床研究基盤整備推進事業の中核病院として各種の課題に取り組んできた。本年度、改めて中核病院として指定を受けたことを踏まえ、これまでの取り組みと現況、および今後への課題を報告する。

<慶應CCRホームページ> www.ccr.med.keio.ac.jp

(1) 臨床研究

- 医学部倫理委員会による新規臨床研究計画の審議件数
 - ・ 140件(H18年度)→143件(H19)→205件(H20)と増加
- 増加の要因
 - ① H20年度より治験・臨床研究の区別なくCRCが支援する仕組みに
 - ② H18年からの「CCR臨床研究入門コース」開講により、医師・研究者の臨床研究に対する意識や基礎知識が向上
 - ③ CCR設立以降、さまざまな形で臨床研究の支援機能が実現
 - ・ 常勤データマネージャー 3名(うち企業実務経験者2名)
 - ・ 常勤CRC 6名(うちSoCRA認定CRC 3名)
 - ・ 生物統計家の非常勤客員講師を任用、コンサルテーション業務を開始(H20～、隔週)
 - ・ 製薬企業実務経験者の非常勤任用(H19～)
 - ・ 所属医師(9名)による各種助言

臨床研究への支援業務の内容

- 構想段階からのサポート
 - 研究デザイン、プロトコル作成、体制作り
 - 生物統計(症例数設定、解析計画など)
 - 説明同意文書作成、倫理審査申請の支援
 - 試験薬、対照薬(プラセボ)の手配と配送
- 実施段階のサポート
 - DM(CRF作成、DBセットアップ、データ入力、クエリー対応)
 - 割付業務、安全性情報管理、個人情報管理
 - CRCの配置(被験者対応、施設事務局機能)
- 終了後のサポート
 - 統計解析
 - 論文投稿(初稿作成、再投稿対応)

CCRが支援する臨床研究(終了分を含む)

- H18年度以降、計52件(2009年12月現在)
 - うち企業の委託臨床研究: 13件
- 研究の例と主な支援内容
 - ・ 新薬の企業委託臨床研究(RCT): プロトコル作成支援、DM-PM-CRC業務、症例割付
 - ・ 高血圧の自主臨床研究(RCT、組入れ予定230例): DM-PM業務
 - ・ 精神療法の効果に関する介入研究(RCT、予定80例): DM-PM業務、症例割付業務
 - ・ 食道癌の多施設共同研究(RCT、200例): プロトコル作成支援、DM-PM-CRC、割付
 - ・ 消化管癌の多施設共同予後調査(予定100例): DM業務
 - ・ 婦人科癌化学療法の新薬臨床研究: DM業務、個人情報管理
 - ・ 消化器癌の多施設共同研究(RCT): プロトコル作成支援、DM-PM-CRC、割付
 - ・ 胃癌の薬物療法比較試験: DM業務
 - ・ 膠原病の合併症の予後調査: DM業務
 - ・ 整形外科における歩行訓練の効果検討試験: DM業務、割付
 - ・ 消化管癌の自主臨床試験(RCT): CRC業務、施設事務局
 - ・ 虚性心疾患後の合併症調査: CRC業務
 - ・ 放射線診断に関する国際多施設共同研究: CRC業務
 - ・ 進行胃癌の薬物療法比較試験(RCT): CRC業務、施設事務局
 - ・ 精神科領域の薬物療法比較試験(RCT): デザイン支援、DM-PM、割付
 - ・ 婦人科領域の体外診断臨床試験: CRC業務

(2) 治験

- 治験実施に関するパフォーマンス:
 - 個々の治験の内容、領域、依頼者(企業)、担当医師により著しい差
 - 今後の改善には、代表値による評価よりも、良好例・不良例の抽出と、それぞれの要因の分析が重要と考えられた。
 - 依頼者との円滑、透明な連携が鍵

(例) 第1例組入れ(FPI)までの期間

- 短かったもの: 「治験薬搬入～FPI」が14日以内
 - 【要因】
 - 稀少疾患だが、医師があらかじめ被験者候補を同定
 - 候補者が多数(RA、潰瘍性大腸炎など)、医師が経験豊富
 - 先行試験終了後、短いインターバルで次相試験を開始
- 長かったもの: 「治験薬搬入～FPI」が100日以上
 - 【要因】
 - 極めて稀な病態、実施期間内に該当患者なし
 - 同一疾患で他治験が同時に進行中
 - 実施スケジュールが煩雑で負担大、同意が取得できず
 - 依頼者側の事情(営業側の理由で依頼も、開発側は消極的)

治験実施パフォーマンス(中央値, 最小～最大)

	ベースライン (H18年度)	H19年度	H20年度	背景など
新規治験契約数 (うち国際共同治験)	33件 (0)	42件 (2)	39件 (2)	若干増加傾向
治験依頼～IRB承認	33日 (10～66)	37日 (20～66)	34日 (9～65)	ほぼ同水準、最短では短縮も
IRB承認～契約	6日(4～22)	7日(2～16)	6日(2～15)	改善余地小さい
契約～治験薬搬入	46日 (13～272)	32日 (4～299)	37日 (13～360)	中央値はやや短縮傾向、一部に1年近いケース
治験薬搬入～FPI	N/A	43(0～331)	25(0～338)	中央値では改善
治験実施率(実施例数/契約例数)	66%	65%	62%	横ばい
症例単価 (企業治験、中央値)	216万円	147万円	135万円	見直しにより低減
治験総収入	2億9千万円	2億6千万円	2億6千万円	症例単価低減化に関わらず一定

治験に関連した産学連携の実績

- 治験組み入れ時の被験者適格性判断業務の受託(国際共同治験、国内施設向け)
- 治験包括契約に基づく、国内他施設に対する実施可能性と組入れ予測調査の実施
- 国際共同治験における、日本組み入れの検討材料となる臨床データの収集
- 日本を訪問する外資企業本社R&D上層部に対する、日本の治験・臨床研究の現状のinput...7社/2年
- 市販後の委託臨床研究における実施支援、診療科との橋渡し

医師主導治験との関わり

- 卵巣癌の医師主導型国際共同治験: CRC業務、施設事務局業務、安全性情報管理業務を担当
- 消化器腫瘍の医師主導型治験: CRC業務、施設事務局業務、薬事関連業務を支援
- リウマチ性疾患の医師主導型治験: CRC業務を担当

(3) これまでの特色と今後の課題

これまでの特色

- 大学病院としての特性、立地(都内中心部)、約1000床・外来5千人弱/日の規模を反映し、次のような特色がみられる。
 - 難易度の高い治験の依頼が多い
 - 稀少疾患、悪性腫瘍、急性期など
 - 臨床研究が活発
 - 倫理審査申請件数が著増、相談対応など負担増が著しい
 - ネットワーク活動
 - 学内医師と協同し、国際共同治験のプロトコル案につき、医療機関別該当患者数と組入可能例数をみる実施可能性調査を43施設を対象に実施。(2週間で>90%の回答取得)
 - 学内医師と協同し、消化器癌領域の自主臨床試験実施グループの運営を事務局機能提供を通じて支援
 - 臨床研究教育、専門職教育について北里大学、順天堂大学などと連携
 - 国際性と専門性
 - 感染症領域の国際共同治験で、国内53施設に対する被験者適格性判断コーディネーションセンターを運営。欧・米のセンターと定期的に電話会議を行い、医学上・運営上の問題を調整。
 - 米ミネソタ大学と協力し、臨床研究教育用Eラーニング教材を共同開発。また合同セミナーを毎年開催(H19～)。
 - 教育活動
 - 「臨床研究入門コース」: 年2回開催、毎回約100名が参加、学外へも開放
 - 「医学英語入門」: 年1回開催、医師・研究者向け、Native講師による指導
 - 「医療統計基礎コース」: 不定期開催、生物統計家によるカリキュラムと指導

今後の課題

- 人材育成
 - 医師、研究者に対する臨床研究教育の必修化
 - 2009年度中に義務化、運用開始予定
 - CRCの業務拡大
 - 企業治験への対応だけで手一杯の傾向
 - 医師主導治験、臨床研究に対応できる人材の確保、育成が急務
 - 医師へのインセンティブ
 - 一部外資製薬企業と“Per patient per visit”方式(出来高積算制)の費用算定方式を協議中。
 - 治験担当者ごとの負担および出来高に応じた収益の分配と、費用総額圧縮の実現
- 国際共同治験の運営
 - 施設担当モニターの習熟度のばらつき
 - 国内本社研究開発部門と海外本社担当部署との情報のやりとりで、著しい時間の浪費例も
 - 熟練したモニターと、治験事務局・担当医師の、柔軟かつ十分な連携が最大の鍵
 - 依頼者自体も「国際共同治験が初めて」
 - 社内の混乱が医療機関に波及する例も
- Timelinelにおける律速要因の分析と改善
 - 「依頼～IRB承認」
 - 手続きの見直しと合理化、担当者増員による短縮
 - 依頼者・CRO担当者により、学外での所要期間に著しい差あり
 - 「IRB承認～結果通知～契約」
 - IRB委員長、院長、依頼者、責任医師それぞれの決済(押印手続き)が律速段階
 - 「契約～治験薬搬入」
 - 治験薬の不具合による搬入延期
 - 営業主導の治験契約(研究開発側は組入れに著しく消極的)
- 今後の方向性
 - 本学の特徴(専門性、国際性、規模)を活かし、領域・内容のより特化した治験・臨床研究に対し集約的に支援
 - 厳しさを増す医療環境の中で、いかに治験・臨床研究に注力できる人材、時間、場所、経費を確保するかが最大の課題

