

訪問し、臨床研究や治験の教育、中でも e-learning の活用について調査したので報告する。

B. 研究方法

訪問先としては中間評価を踏まえ、Duke 大学ではなく、医学研究および教育で世界的に影響のある Harvard 大学の Harvard Clinical Research Institute (HCRI) および Harvard 系列病院である Brigham and Women's Hospital を選んだ。Harvard 大学側との調整により訪問は以下の日程となった。

<平成26年1月27日>

HARVARD CLINICAL RESEARCH INSTITUTE
(HCRI)

930 Commonwealth Avenue

Boston, Massachusetts 02215

President

J. Spencer Goldsmith, MBA

Director, Program Development

Priscilla Driscoll Shempp, MBAほか

<平成26年1月28日>

Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital

1Brigham Circle, Suite 3030

Boston, MA 02120

Sebastian Schneeweiss, M.D., Sc.D.

Vice-Chief, Professor of Medicine

Seoyoung Kim, M.D., Sc.D.

Assistant Professor of Medicine

Michael Fischer, M.D., M.S.

Associate Professor of Medicine

Niteesh Choudhry, M.D. Ph.D.

Associate Professor of Medicine

Joshua Gagne, Pharm.D., Sc.D.

Assistant Professor of Medicine

Krista Huybrechts, Ph.D., M.S.

Assistant Professor of Medicine

John Seeger, PharmD, DrPH.

Assistant Professor of Medicine

Jerry Avorn, M.D., Division Chief

Professor of Medicine

また以下の様に研究者および教育者を招聘し、シンポジウムを開催して、e-learning に活用することとなった。

<平成26年2月6日>

「International Symposium on Globalization of Clinical Research and Trial」

Main session: Investigator Initiated Clinical Research: Up to Date

13:50-14:30 (40min)

(1) Statistical Analysis for large database

Dr. M. Alan Brookhart (Associate Professor, Dept. of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, UNC-Chapel Hill)

14:35-15:15 (40min)

(2) Quality-Driven Investigator-Initiated Clinical Research

Dr. Reza Rostami, MBA, CCDM, RAC (Assistant Director, Quality Assurance & Regulatory Compliance, Duke Clinical Research Institute)

15:30-16:10 (40min)

(3) The Difference in Investigator Initiated Clinical Research between US and Japan

Dr. Soko Setoguchi, MD, MPH (Associate Professor of Medicine, Duke Clinical Research Institute)

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトや動物を対象にした研究ではない。従ってヒトや動物に対して侵襲的な行為を行うものではない為、臨床研究の倫理指針の対象とはならない。また観察研究でもないため、疫学研究の倫理指針の対象にもならない。さらにゲノムや遺伝子情報も直接扱うわけではないので、ヒトが

ノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針にも該当しない。

むしろこれらの倫理指針をeラーニングとして教育する研究である。

また研究対象として個人情報を取り扱うわけではないので、個人情報保護といったプライバシー等に関する問題が生じるものではない。

C. 研究結果

1. HCRIの訪問結果

平成26年1月27日においてHCRIを訪問した。PresidentのGoldsmith氏からHCRIが2000年に設立され、より良い臨床研究のため企業やアカデミックとの協力を使命として活動していることが説明された。200人以上のスタッフを抱え、これまでに250以上の治験を扱い、国際的にも3万5千人以上の患者が登録されている。特に循環器や中枢神経系、喘息など呼吸器系や糖尿病など代謝系の疾患を得意としている。

部門としては試験デザイン、生物統計、臨床事象委員会、モニタリング、データマネジメント、臨床安全性部門などを有する。

教育に関しては、大きく2つのグループがあり、1つは医師向けと、もう1つは医師以外のスタッフ向けである。医師向けの教育プログラムでは、指導教官がついたフェローシップのプログラムとOJT、試験デザインとモニタリングの教育である。そこではいかに臨床上のクエスチョンをプロトコール作成に繋げるかなどが含まれる。医師以外のスタッフ向けの教育ではコンピュータを導入し、それぞれデータマネージャーやCRAといった役職ごとに特化している。これはTraining Matrixという形式となっ

ている(図1)。またシステムとしてはこれはLearning Management Systemというものでコンピュータを用いた形式となっている(図2)。初任時に60日間で、standard operating procedure (SOP)やガイドラインを一通り学ぶのであるが、さらにSOPやガイドラインに大きな改訂があると、全スタッフがSOPについて30日間、ガイドラインについては15日間で再教育されることになっている。

そのほかHarvard大学としてMedical SchoolではContinuing Medical Education (CME) Program、School of Public HealthではClinical Effectiveness Masters Degree Programが正式科目としてあるので、個々人の必要に応じて受講しているとのことであった。

LMS: Training Matrix		A	B	C	D	E	F	G
SOP/Guideline Matrix 3-16-2014		HCRI Policy	HCRI Training	Training Department	Project Support	Department	Support	Support
1	HCRI Policy SOP Issues Clinical Practical and Safety	X	X					
2	HCRI Emergency Response and Safety	X	X					
3	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
4	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
5	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
6	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
7	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
8	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
9	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					
10	HCRI Training Manual Clinical Practical and Safety	X	X					

図1. HCRIのTraining Matrix



図2. HCRIのLearning Management System

2. Brigham and Women's Hospital訪問結果
平成26年1月28日にはHarvard系列の病院であるBrigham and Women's Hospital、中でもデータベースを用いた臨床研究が盛んなDivision of Pharmacoepidemiology & Pharmacoconomicsを訪問し、ChiefのAvorn教授およびVice-ChiefのSchneeweiss教授をはじめ様々なスタッフから運営方法や教育について伺った。

まずこの部門自体は1998年に設立され、医薬品などの適正使用に関する学際的な研究を大規模データベースによって実施するためであった。このような大規模データベースは主に民間保険団体であるHealth Maintenance Organization (HMO)が所有しており、そういったHMOとの協力のもとで進めているとのことであった。このような場合でも施設の倫理委員会の承認が必要となるが、Harvard大学では、IRBや倫理委員会など内容による提出先は一本化しており、提出後に専門家委員会が細かく振り分けられており、そこで審議されることになっていた。従って研究者自身がどこに提出するか迷うことなく対応できる点は優れていた。

教育については内部ではやはり先輩が後

輩にOJT形式で教えることが一般で、あとは倫理面の教育については昨年も報告したe-learningのCollaborative Institutional Training Initiative (CITI)を活用しているとのことであった。そのほかHarvard大学の正式な臨床研究に関するプログラムを受講するという形式であり、実際に当部門の教員陣もクラスを受け持っているとのことであった。

3. International Symposium on Globalization of Clinical Research and Trialの結果

平成26年2月6日に米国から3名を招いて「臨床研究・治験の国際化に向けたシンポジウム」を開催し、これらも収録し、eラーニングのコンテンツとすることにした。

3-1) Statistical Methods to Address Confounding in Healthcare Database Research

(医療データベース研究における交絡因子を調整する統計手法)

Dr. M. Alan Brookhart (Associate Professor, Dept. of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, UNC-Chapel Hill)

大規模データベースを活用した臨床研究では無作為化臨床試験と違い、そのまま解析したのでは交絡因子の影響により、正しい結果を導くことができない可能性がある。しかしそのような観察研究でも統計手法を用いることで、あたかも無作為化臨床試験の様に取り扱うことができる。その主な方法が、Propensity score adjustmentとInstrumental variable analysisの2つで

ある。それぞれについて基本的な説明と使い分けについて紹介した。どちらの方法がより良いかは一概に言えることではないが、一般的に交絡因子が少ないと考えられる場合は、Propensity score adjustmentの方が向いており、とても強い未知の交絡因子が想定され、良いinstrumental variableが活用できるのであれば、Instrumental variable analysisが好ましい。しかしいずれにせよ多くの場合、両者による結果は一致することが多いということであった。

3-2) Quality-Driven Investigator-Initiated Clinical Research (質的管理がされた研究者主導の臨床研究)

Dr. Reza Rostami, MBA, CCDM, RAC (Assistant Director, Quality Assurance & Regulatory Compliance, Duke Clinical Research Institute)

まずAROとしてDCRIの紹介に始まり、研究者主導の臨床研究について説明された。特に「スポンサー」という用語は日本では企業と捉えられることが多いが、正式な定義としては、臨床研究を開始するにあたって責任ある人、企業、政府、学術機関、私的組織などであると説明された。従ってスポンサーの責任としては適切な研究者を選定し、適切にモニタリングしたりすることなどがあるとのことであった。そして研究者が実際に臨床的介入を実施する人との定義であった。従って研究者の責任は計画や規制に則って臨床介入が実施され、被験者の権利や安全などを守る必要もあるとのことであった。そしてスポンサーが研究者を兼ねることもあり、その場合は上記両方の責任を有するとのことであった。

またQuality Assurance (質的保証) とは、「治験関係の行為や書類を系統的かつ独立して調べること」と定義した。そしてなぜQuality Assuranceが必要かについては、「臨床研究を質的にも法的順守の観点からもきちんと管理下におくため」と説明された。質的管理は臨床研究のあらゆるステップに取り入れられるべきであり、患者安全やデータの完全性のためにも質的保証は必要である。また研究者主導の臨床研究において、データの完全性に綻びがあると、研究者の評判が悪くなるだけでなく、被験者の安全性が脅かされる。従って質的管理がなされた臨床研究だけが信頼でき、また存続していけるのであると締め括った。

3-3) The Difference in Investigator Initiated Clinical Research between US and Japan (研究者主導の臨床研究における日米の相違)

Dr. Soko Setoguchi, MD, MPH (Associate Professor of Medicine, Duke Clinical Research Institute)

臨床研究と呼ばれる種類には様々なものがあるが、日米の違いとして米国では政府など公的機関がスポンサーとなる研究が多いこと、さらに最近注目されることとして米国ではPatient-Centered Outcome Research Institute (PCORI)の研究が増えていることが示された。また無作為化臨床試験の限界を踏まえ、データベースを用いた研究、中でも医療機器に関する研究が米国でなされているということで、埋め込み型除細動器 Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)を例に紹介された。

そして研究の質をあげるためにはレコードリンクージが有用であるが、リンクージするためのIDが無いとしても、それに代わ

る方法があることも紹介された。ただ医療機器に関するデータベースを用いた研究などで注意すべきこととして、healthy candidate biasをあげられた。これは例えばICDを入れることで、一見老人ホームへの入居や大腿骨骨折が減っているように見えるが、これらがhealthy candidate biasであり、特に基点から大きな差が見られるような場合には、そのようなバイアスが考えられるという事であった。

D. 考察

1. HCRIおよびBrigham and Women's Hospitalの訪問から得られたこと

昨年度は世界最大のAROであるDCRIを訪問し、今年度はそれよりも規模は小さいがHCRIにおいてもコンピュータを用いた教育がなされていることは興味深い事であった。しかもTraining Matrixという職種ごとに必要な要素がわかれているという考え方は我々の研究と共通するものであった。さらにSOPやガイドラインの教育にも力をいれており、初任時で60日間も要して教育していることは並大抵なことではないと考えられた。

一方、当研究の臨床研究・治験のe-learningも紹介したところ、SSOを用いてUMINの臨床試験登録やEDCシステムを使いながら同じIDとパスワードでe-learningの学習が受けられるという点には彼らも優れているという事で大きな関心を得ることができた。

そしてBrigham and Women's Hospitalを訪問することで、大規模データベースを用いた研究が盛んであることが理解できた。日本において臨床研究が少ないと言われる

が、このような大規模データベースが臨床研究に利用できる機会が少ない事も影響していると考えられる。現在、国内では臨床研究における倫理指針と疫学研究における倫理指針を統合した倫理指針について取りまとめがなされている段階で、多くの大学等では倫理委員会とIRBが窓口も含めて分かれていることが多いが、Harvard大学では倫理委員会でもIRBでも窓口が一緒であるという点は、正しく研究者側にとってはどちらに出すか迷うなどの負担もなく望ましいと考えられた。またHarvard大学においても昨年報告したCITIを活用していることが確認できた。

2. International Symposium on Globalization of Clinical Research and Trialから得られたこと

本年も海外から研究者および教育者を招聘してシンポジウムを開催した。本研究の中間評価を踏まえ、DCRI以外から講師を招聘することも検討したが、急遽の変更は時間的に困難であり、また既に先方にも依頼していることから、本年も主にDCRIからの招聘となったが、来年度はDCRI以外からも招聘したいと考えている。

日本における臨床研究が少ない理由として大規模データベースを利用した研究がまだ整備されていないことをあげたが、これはインフラの問題だけではなく、ノウハウがまだ蓄積されていないことにもよると思われる。このノウハウを伝える上で教育は重要であり、中でも大規模データベースを用いた研究における交絡因子を調整する統計手法の教育は、国内ではまだ殆ど受けられない教育であり、良いコンテンツを本

e-learningにも追加できたと考えている。また今年度我が国の臨床研究の信頼性を貶めることとなった臨床研究のデータの取扱いの不正からの反省で、特に研究者主導の臨床研究における質的管理が求められるようになったことから、「Quality-Driven Investigator- Initiated Clinical Research」の講義をe-learningとして追加できたことは実にタイムリーであると思われる。

最後に研究者主導の臨床研究における日米の相違で、大規模データベースを用いた医療機器に関する研究に関するコンテンツも得られるようになったことも大きな成果であると思われる。本研究を実施するにあたっては評価者からは是非とも医療機器に関する教育も含めて欲しいとの要望も受けていたことに対応できたものと思われる。

E. 結論

臨床研究・治験に関するe-learningにおいても国際対応が求められることから、本年度はHarvardのHCRI及びBrigham and Women's Hospitalを訪問し職種別のカリキュラムの重要性やCITIの活用について確認した。また主にDCRIから研究者及び教育者を招聘してシンポジウムを開催し、「交絡因子を調整する統計手法」、「質的管理がされた研究者主導の臨床研究」や「研究者

主導の臨床研究における日米の相違」についてe-learningのコンテンツを拡充することができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1) 小出 大介、山崎 力：職種・レベル別に対応した安全な臨床研究・治験のためのe-learningシステムの開発. 東大病院先端医療開発フォーラム. p99. 2014

2) 小出 大介：e-learning のコンテンツ何が必要. 日本臨床試験研究会 第5回学術集会総会プログラム・抄録集. p28. 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

(資料) 平成25年度 臨床研究・治験のグローバル化プログラム

臨床研究・治験の国際化に向けたシンポジウム

(http://cbi.umin.ne.jp/dces/isgcert_j.pdf)

日 付: 2014年2月6日(木)
場 所: 鉄門講堂
東京大学医学部教育研究棟 14F
定員と参加費: 200名 無料

申込方法及び問い合わせ

お名前、ご所属、電話番号、email アドレス
をご記入の上、cbi-secretary@umin.ac.jp に
お送りください。

申込締切は 2014年1月31日迄とします。

<プログラム>

12:30 開場

13:00-13:05(5分) 開会の辞

東京大学大学院医学系研究科

臨床疫学研究システム講座 特任准教授

小出大介

13:05-13:45 (40分) 基調講演

研究者主導臨床研究における生物統計家の役割

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野 教授 大橋 靖雄

<メインセッション: 研究者主導臨床研究: Up to Date >

13:50-14:30 (40分)

(1) Statistical Methods to Address Confounding in Healthcare Database Research (交絡因子を調整する統計手法)

Dr. M. Alan Brookhart (Associate Professor, Dept. of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, UNC-Chapel Hill)

14:35-15:15 (40分)

(2) Quality-Driven Investigator-Initiated Clinical Research (質的管理がなされた研究者主導臨床研究)

Dr. Reza Rostami, MBA, CCDM, RAC (Assistant Director, Quality Assurance & Regulatory Compliance, Duke Clinical Research Institute)

15:15-15:30 (15分) 休憩

15:30-16:10 (40分)

(3) The Differences Between Japan and US regarding Claim Database and Evaluation of Pharmaceuticals / Medical Devices (日米の相違: 医療機器評価とデータベース研究)

Dr. Soko Setoguchi, MD, MPH (Associate Professor of Medicine, Duke Clinical Research Institute)

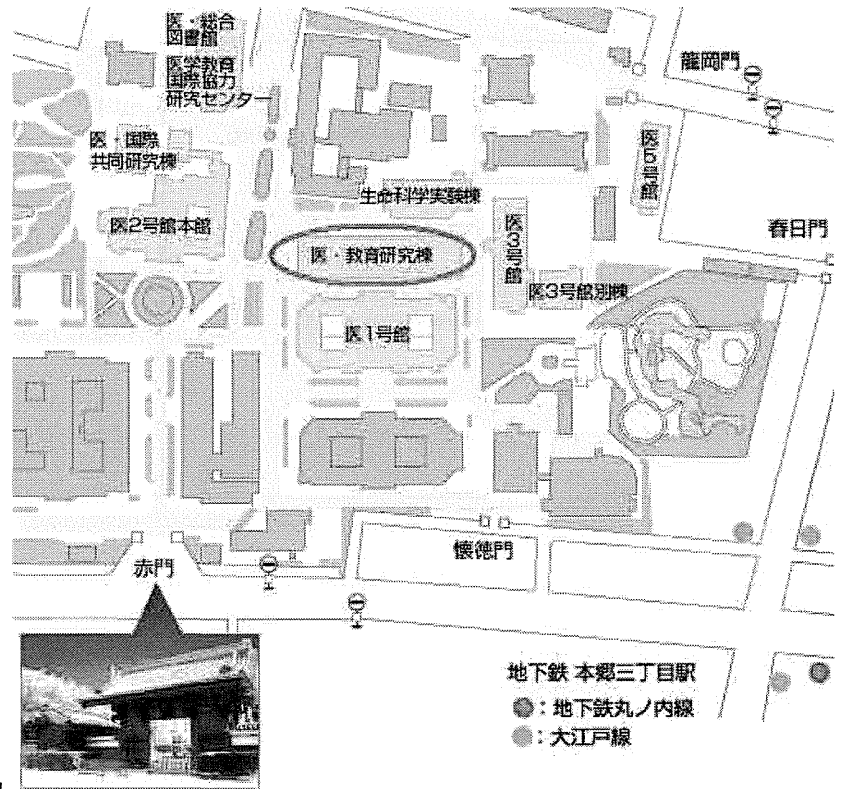
16:15-16:45 (30分)

(4) 臨床研究・治験のための e-learning

東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学研究システム講座 特任准教授 小出大介

16:45-16:50 (5分) 閉会の辞

東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学研究システム講座 特任准教授 小出大介



注: 英語の発表には通訳をつける予定です。また本シンポジウムは今後の e-learning のコンテンツのために撮影を行いますこと
をご了承ください。なお聴衆はビデオに収録されないように配慮致します。

主催: 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 (H24-臨研基-一般-002) 代表: 小出大介 (東京大学)

Statistical Methods to Address Confounding in Healthcare Database Research

M. Alan Brookhart, Ph.D.
 Department of Epidemiology,
 UNC Gillings School of Global Public Health
 University of North Carolina at Chapel Hill



Learning Objectives

- To understand some basic features of two very different statistical approaches to confounding control
 - **Propensity score adjustment**
 - **Instrumental variable analysis**

2

Motivating Example: Observational Study of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and GI bleeding risk in an elderly population

- Compare risk of GI outcomes in elderly between
 - Non-selective NSAIDs
 - COX-2 selective NSAIDs
- In RCTs, coxibs were found to be slightly less likely to cause GI problems
- What is the benefit of Coxibs in a real world patient population?

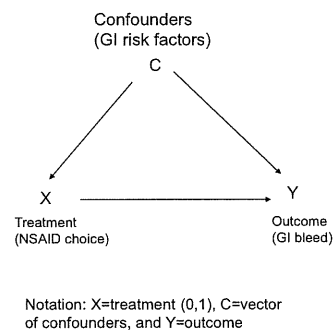
New User Cohort Study

- Population: Medicare beneficiaries in 1 US state
- Cohort of new users of COX-2 inhibitors or non-selective NSAIDs between Jan. 1, 1999 and Jul. 31, 2002
 - Yielded N=49,919
- Captured a variety of covariate from the medical and pharmacy claims
- Do not have measures of laboratory or clinical variables
- Outcome was defined as a hospitalization for peptic ulcer disease or GI bleeding during follow-up (60-days)

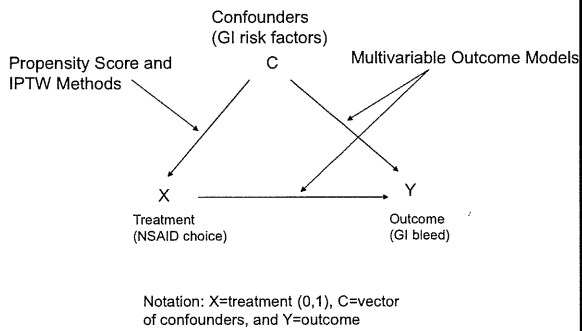
Characteristics of Cohort

Variable	Coxib	NS NSAID
Female Gender	86%	81%
Age > 75	75%	65%
Charlson Score>1	76%	71%
History of Hospitalization	31%	26%
History of Warfarin Use	13%	7%
History of Peptic Ulcer Disease	4%	2%
History of GI Bleeding	2%	1%
Concomitant GI drug use	5%	4%
History GI drug use	27%	20%
History of Rheumatoid Arthritis	5%	3%
History of Osteoarthritis	49%	33%

Confounding by Indication



Controlling Remaining Confounding with Statistical Models



Propensity Score

Propensity score is the probability of receiving treatment (X) given confounders (C)

$$PS = Pr(X=1|C)$$

Propensity scores summarize information about confounding in a single score.

Propensity scores are almost always unknown and must be estimated.

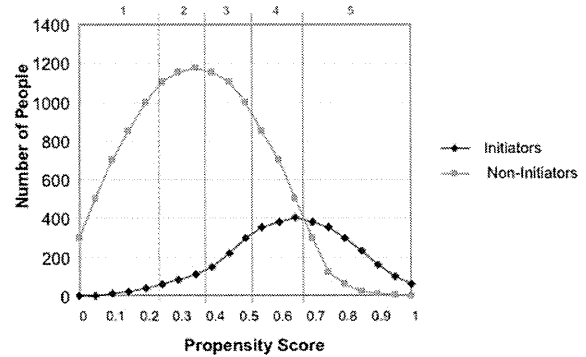
Propensity Score Theory

If all confounders are measured and model for treatment is correct,

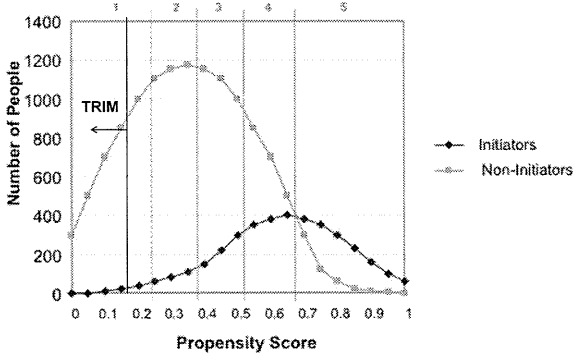
Treatment assignment does not depend on the confounders given the PS.

Among people with the same propensity score, treatment is effectively randomized.

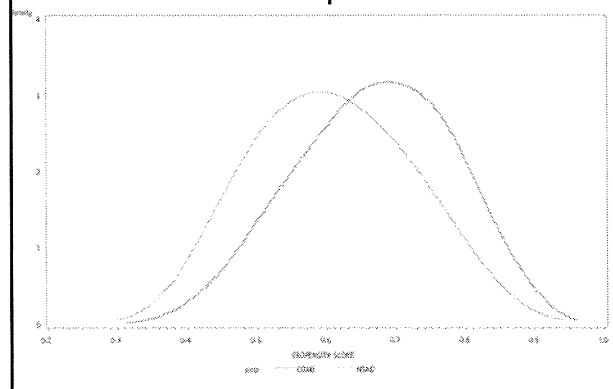
Hypothetical Distribution of Propensity Scores



Hypothetical Distribution of Propensity Scores



Distribution of PS within NSAID Exposure Groups



Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

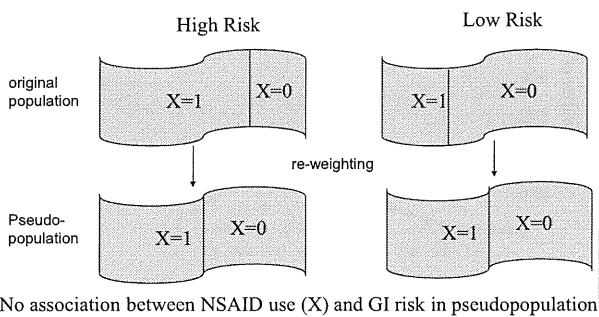
- Each subject weighted by the inverse of the probability that they received their observed treatment
- Inverse probability of treatment (IPTW) estimator
 - Fit a standard regression, but weight by $1/PS(X)$, in treated patients
 - $1/(1-PS(X))$, in untreated patients

Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

- Fit a standard regression, of the outcome on treatment, but weight with IPTW
- Or can estimate effects by taking difference in weighted means of the outcome between the treated and untreated

$$RD = \frac{1}{n} \left[\sum_{i=1}^n Y_i I(X_i = 1) wt_i - \sum_{i=1}^n Y_i \{1 - I(X_i = 1)\} wt_i \right]$$

IPTW creates “pseudopopulation” in which treatment is unrelated to covariates



IPTW estimates the average effect of treatment in the population

- Similar to what is estimated in randomized trial
- Populations in large databases are often ill-defined
- If patients with contraindications are treated, may get hugely up-weighted
- Cause IPTW to give peculiar results
- Other weighting schemes can be used (eg SMR weighting)

NSAIDs & GI Bleeds: Results

Statistical Method	RR (95% CI)
Unadjusted (Crude)	1.09 (0.91-1.30)
Multivariable Regression	0.96 (0.79 -1.15)
Inverse Probability of Treatment Weighting	0.87 (0.71, 1.06)
SMR Weighted Estimator	0.83 (0.66, 1.03)

Coxib Example: Unmeasured Confounding

- Many GI risk factors are unmeasured in health care claims data files
 - Tobacco use
 - BMI / Obesity
 - Alcohol consumption
 - Aspirin use
- PS, IPTW methods cannot address this problem

Current Area of Active Research: Automated Approaches to Building Very Large PS Models

ORIGINAL ARTICLE

High-dimensional Propensity Score Adjustment in Studies of Treatment Effects Using Health Care Claims Data

Sebastian Schneeweiss, Jeremy A. Rassen, Robert J. Glynn, Jerry Avorn, Helen Mogun,
and M. Alan Brookhart

Epidemiology • Volume 20, Number 4, July 2009

Detailed results of coxib study using hd-PS

Table 3: Variations in covariate adjustment and relative risk estimates for the association of selective cox-2 inhibitors and GI complications within 180 days of first medication use.

Model #	Covariates included in propensity score model	Number of covariates adjusted	Variables tested per data source	Data source granularity	Covariate prioritization algorithm	c-statistic of PS model	Outcome model Relative risk	95% CI
N = 49,653								
1	Unadjusted						1.09	0.91-1.30
2	Age, sex, race, year**	d=4				0.61	1.01	0.86-1.21
3	+ predefined covars (Tab 1)	d=4, n=14				0.66	0.94	0.78-1.12
4	+ empirical covariates	d=4, n=14; n=200	n=200	3-digit ICD	Bias _{best}	0.69	0.86	0.72-1.04
5*	+ empirical covariates	d=4, n=14; n=500	n=200	3-digit ICD	Bias _{best}	0.71	0.88	0.73-1.06
Bootstrapped 95% CIs:								0.73-1.06
5b	Only demographics + empirical covariates	d=4, n=500	n=200	3-digit ICD	Bias _{best}	0.71	0.87	0.73-1.05

Schneeweiss et al.
Epidemiology, 2009.

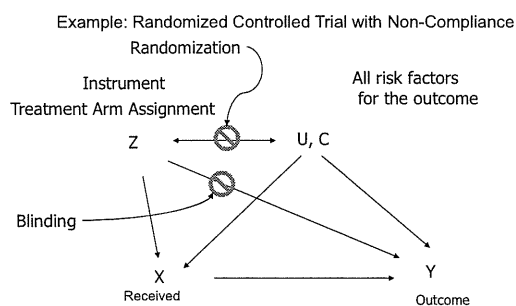
Strengths and Limitations of PS Methods

- Identify patients who are always treated/never treated, for removal from analysis
- Results in estimates with clear interpretation
- When treatment is common, PS models can support large numbers of covariates
- Require that all confounders are measured and models are correctly specified!

Instrumental Variable Methods

- Developed and widely used by economists
- Can be used to bound and/or estimate treatment effects even when confounders are unmeasured
- IV methods depend on the existence of an instrumental variable ("instrument")
- An IV is a factor that effectively randomizes patients into one group or another

Causal Diagram of Structural IV Assumptions



Note 1: Z can be a valid IV under less restrictive conditions

Note 2: Double headed arrow represents association due to direct causal relation between Z -> C or C -> Z or an assoc. due to a common cause

Intention-to-treat (ITT) Approach

In RCTs with non-compliance, as-treated can be biased estimate of the effect of treatment.

ITT estimates the effect of Z on Y

$$ITT = \Pr[Y = 1 | Z = 1] - \Pr[Y = 1 | Z = 0]$$

In placebo-controlled trials, ITT estimates tend to be biased towards the null when there is non-compliance.

Classic IV estimator is a rescaled ITT estimator

$$\hat{\alpha}_{IV} = \frac{\Pr[Y = 1 | Z = 1] - \Pr[Y = 1 | Z = 0]}{\Pr[X = 1 | Z = 1] - \Pr[X = 1 | Z = 0]}$$

X is received treatment

- Numerator is the intention to treat (ITT) estimate of the risk difference
- Denominator is estimate of the effect of the instrument on treatment on the risk difference scale

Interpretation of IV Results

- When treatment effects are heterogeneous, IV estimator may not be estimating the average treatment effect
- Under 'monotonicity,' IV estimates the average treatment effect in 'marginal' patients
- Marginal patients are those whose treatment status is influenced by the instrumental variable
- In an RCT with non-compliance, IV estimates the average effect of treatment in the "compliers"

Examples of Instruments Used in Non-Experimental Settings

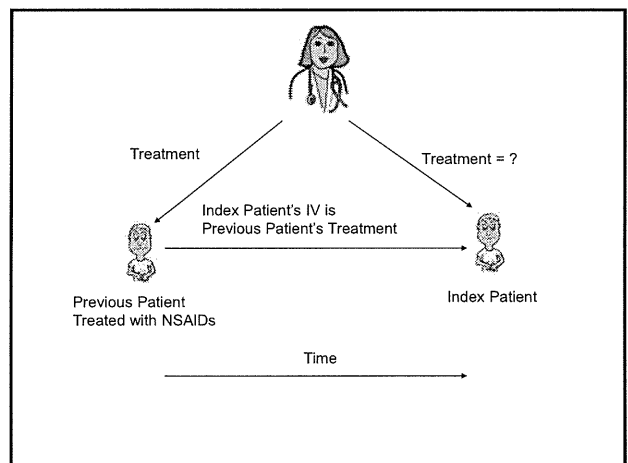
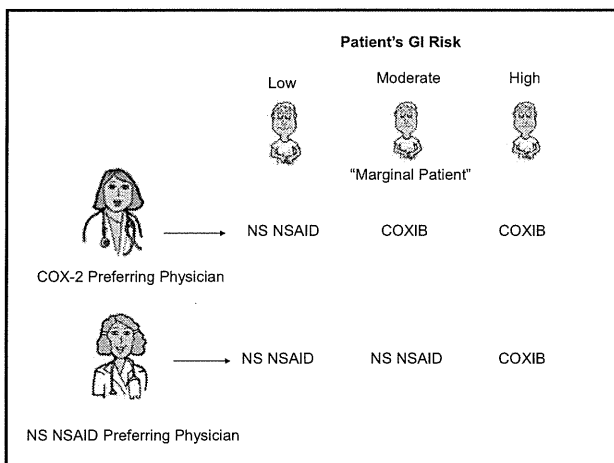
- Change in policy, regulation, or guidelines that create a sharp uptake in use of treatment
- Distance to specialty care providers
- Variation in medical practice across regions, hospitals, physicians – "preference-based"

ORIGINAL ARTICLE

Evaluating Short-Term Drug Effects Using a Physician-Specific Prescribing Preference as an Instrumental Variable

M. Alan Brookhart, Philip S. Wang, Daniel H. Solomon, and Sebastian Schneeweiss

- NSAID prescribing is driven strongly by MD preference (Solomon DH, et. al. 2003)
- Implication: Some patients would be treated with new drugs by some physicians and with older drugs by others
- Differences in medication prescribing patterns is the natural experiment that we exploit



Instrument should be related to treatment

NSAID Preference (IV)	Current Prescription (Actual Treatment)	
	Coxib X=1	Non-Selective NSAID X=0
Coxib Z=1	(73%)	(27%)
Non-Selective NSAID Z=0	(50%)	(50%)

Instrument should be unrelated to observed patient risk factors

Variable	Patients of Coxib Preferring Docs	Patients of NS NSAID Preferring Docs
	Z=1	Z=0
Female Gender	84%	84%
Age > 75	73%	72%
Charlson Score > 1	75%	73%
History of Hospitalization	29%	27%
History of Warfarin Use	12%	10%
History of Peptic Ulcer Disease	3%	3%
History of GI Bleeding	1%	1%
Concomitant GI drug use	5%	5%
History GI drug use (e.g., PPIs)	25%	24%
History of Rheumatoid Arthritis	4%	4%
History of Osteoarthritis	45%	41%

IV estimate of the effect of coxib exposure on GI outcome

$$\frac{E[Y|Z=1]-E[Y|Z=0]}{E[X|Z=1]-E[X|Z=0]} = \frac{-0.21\%}{22.8\%} = -0.92\%$$

95% CI (-1.75, 0.10%)

- Numerator is the intention to treat (ITT) estimate of the risk difference
- Denominator is estimate of the effect of the instrument on treatment on the risk difference scale

Strengths and Limitations of Instrumental Variable Methods

- **IV may address unobserved confounding**
- **IV methods are often statistically inefficient**
- **IV could result in highly biased estimate if assumptions aren't met**
 - Differences in patient case-mix
 - Differences in medical practice or case-mix
- **IVs are difficult to find**

Propensity Score vs Instrumental Variables

- Ultimately we cannot know which method is correct (each depends on assumptions that are not testable)
- We must use subject matter information and good judgment
- If there is little confounding, PS methods are certainly preferable
- If there is very strong unmeasured confounding and a good instrumental variable is available, IV methods may be preferable
- In some examples, PS and IV methods agree.

Thank you

Quality-Driven Investigator-Initiated Clinical Research

Reza Rostami, MBA,
CCDM, CQA, CQE, CMQ/OE, CSSBB, RAC

Assistant Director
Quality Assurance/Regulatory Compliance
Duke Clinical Research Institute
Duke University



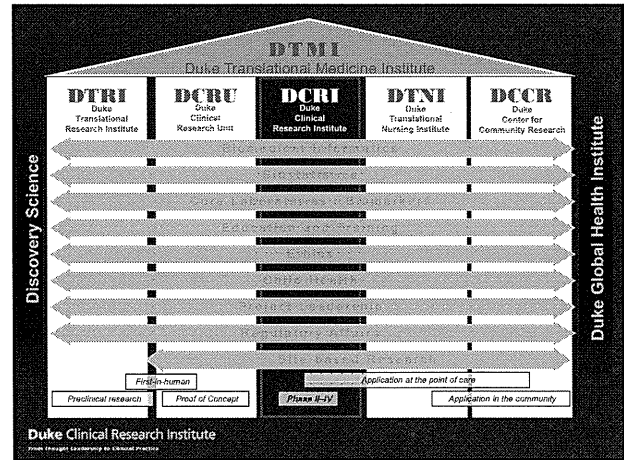
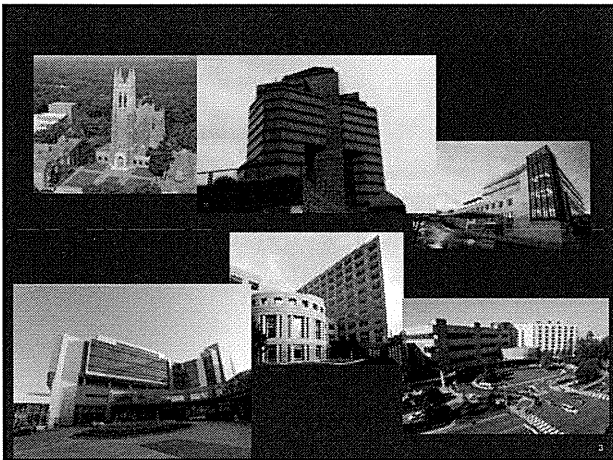
International Symposium on Globalization of Clinical Research and Trial
Tokyo, Feb. 6, 2014

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Topics

- An ARO Model
- Investigator-Initiated Clinical Trial
- Quality Assurance Model
- Data Integrity
- Principals of GCP
- Quality System

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice



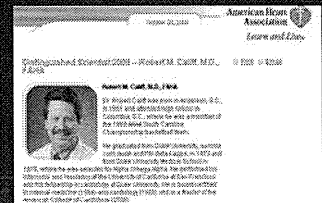
Academic Research Organization

- **Academic focus / University based**
 - Collaborative group of investigators (atypical of academic model)
 - Provide scientific leadership in the conduct of clinical research
 - Advanced clinical research methodology
 - True patient connection
- **Clinical research**
 - Research: A systematic evaluation to develop generalizable knowledge
 - Clinical Research: Research involving human participants
 - Extensive knowledge of regulatory requirements
 - High quality of data
 - Best-in-class statistics and quantitative science
- **Operational capability**
 - Shared resource (atypical of academic model)
 - Focus on knowledge dissemination through publications and high impact presentation venues

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Visionary Leadership

- 1969 Founding of the Duke Databank for Cardiovascular Diseases
- 1970s Observational research
- 1980s Coordination of multi-center clinical trials in cardiology
- 1990s Extensive experience in coordinating large global multicenter clinical trials
- 2000s Therapeutic diversification, clinical trial networks, public-private partnerships, relationships with professional societies



Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

DCRI Facts

- Founded in 1969 with the development of the Duke Databank for Cardiovascular Diseases
- 20+ years of coordinating multi-center trials
- More than 1100 employees, including >220 faculty
- More than 6,500 publications in peer-reviewed journals
- More than 760 phase I – IV clinical trials, registries, outcomes, and health economic research projects in 65 countries
- Collaborated with over 5000 investigators
- Enrolled more than 1.27 million patients

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

DCRI – Global Clinical Research Locations



Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice
DCRI trials conducted in 64 countries

Investigator-Initiated Clinical Trial

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Sponsor

A person who takes responsibility for and initiates a clinical investigation . . . may be an individual or company, government agency, academic institution, private organization, or other organization . . .

21 CFR 312.3

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Responsibilities of Sponsor

- Sponsors are responsible for:
 - selecting qualified investigators
 - providing them with the information they need to conduct an investigation properly
 - ensuring proper monitoring of the investigation(s)
 - ensuring that the investigation(s) is conducted in accordance with the general investigational plan and protocols contained in the IND
 - maintaining an effective IND with respect to the investigations
 - ensuring that FDA and all participating investigators are promptly informed of significant new adverse effects or risks with respect to the drug

CFR 312.50 General responsibilities of sponsors

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Investigator

An individual who actually conducts a clinical investigation (i.e. under whose immediate direction the drug is administered or dispensed to subject).

21 CFR 312.3

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Responsibilities of Investigator

- An investigator is responsible for:
 - ensuring that an investigation is conducted according to the signed investigator statement, the investigational plan, and applicable regulations
 - protecting the rights, safety, and welfare of subjects under the investigator's care
 - control of drugs under investigation

CFR 312.60 General responsibilities of investigators

Sponsor-Investigator

- Individual who both initiates and conducts an investigation, and under whose immediate direction the investigational drug is administered or dispensed.
- 21 CFR 312
- Sponsor-investigator has all the responsibilities of sponsor and investigators

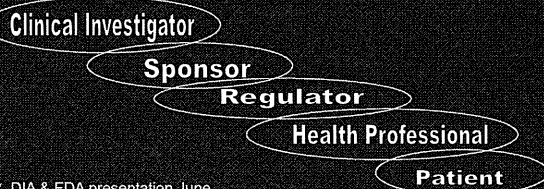
Potential Risks

- Sponsorship
- Inadequate resources
- Lack of planning
- False claim based on bad data
- Subject safety
- Legal issues from non-compliance

Quality Assurance Models

Clinical Trials Quality*

The drug development process relies on an unbroken chain of evidence through processes and data.



* DIA & FDA presentation June 2005, Woodcock, Fendt & Miles

Quality Assurance Approach

"Quality in research is comprised of a wide range of elements. Such elements include a scientifically valid protocol, meaningful informed consent, appropriate attention to patient safety, complete and accurate recording of results, proper performance of tests and evaluations, and appropriate record verification and retention".

In this way we protect the:

- Patient Safety
- Data Integrity - Data-based decisions drive the medical product development industry and are essential to protect the public health.

"Concept Paper: Quality in FDA-Regulated Clinical Research", FDA (4/07)

Quality Assurance

The systematic and independent examination of all trial-related activities and documents.

Why Quality Assurance?

- Sponsor Violations
 - Clinicians used unapproved product without IND
 - Sponsor shipped product to sites not named in IND
 - Failed to monitor progress of study/did not obtain information from sites
 - Failed to report adverse events to FDA under the IND

Holbaugh, P., Regulatory Obligations for Investigator-Sponsored Research: An FDA Perspective, FDA CBER, October 23, 2012

Why Quality Assurance?

- Investigator Violations
 - Enrolled ineligible subjects
 - Enrollment exceeded protocol or IRB limit
 - Did not conduct required evaluations (related to safety assessments)
 - Violated clinical hold
 - Submitted false information to the sponsor
 - Failed to follow protocol requirements
 - Inadequate case histories
 - Discrepancies between source records and CRF
 - Inadequate drug/device accountability records
 - Failure to retain records
 - Failure to notify the IRB of adverse events
 - Lack of supporting raw data for CRF entries
 - Failure to report adverse events to the sponsor

Holbaugh, P., Regulatory Obligations for Investigator-Sponsored Research: An FDA Perspective, FDA CBER, October 23, 2012

Why Quality Assurance?

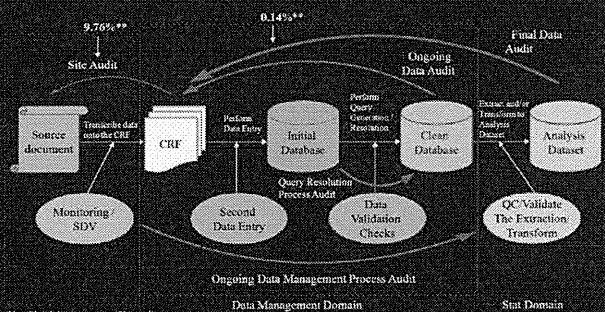
To bring the conduct of the clinical research to a State of Control from both aspects of Quality and Compliance

Holbaugh, P., Regulatory Obligations for Investigator-Sponsored Research: An FDA Perspective, FDA CBER, October 23, 2012

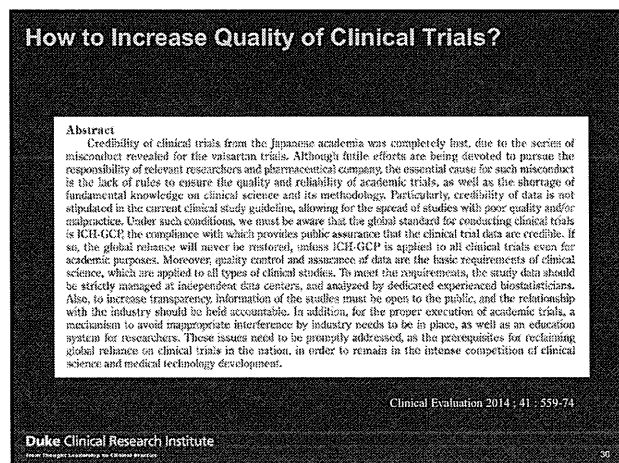
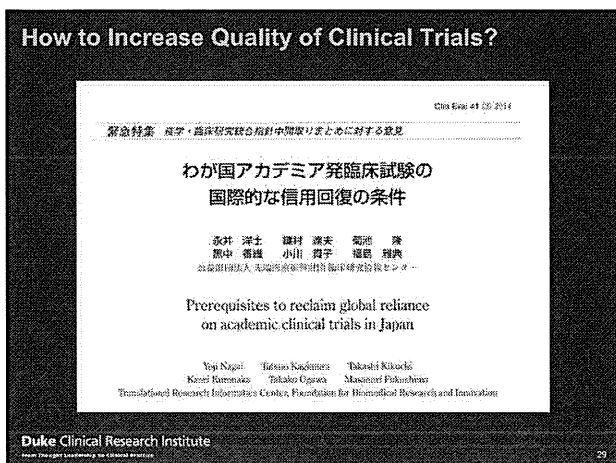
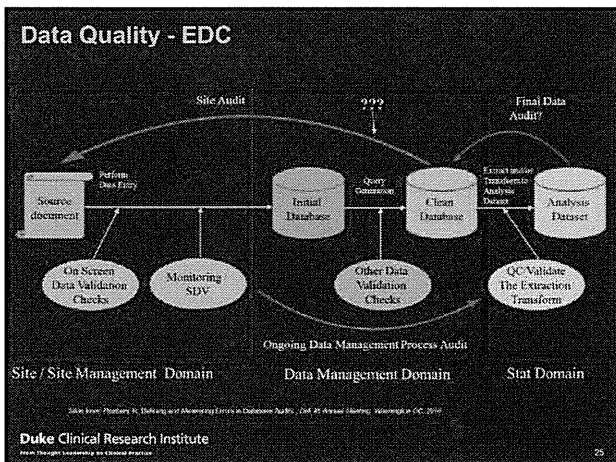
Data Integrity

Quality Control and Quality Assurance

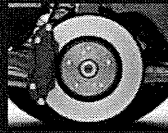
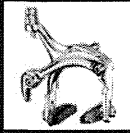
Data Quality – Paper CRF



Site-Site Management Domain
Data Management Domain
Site Domain



"No Control" Is Not an Option



Risk-based control model

Why GCP Is Important?

- Because:
 - The rights, safety and well-being of subjects should be protected
 - The clinical trial data should be credible

Principles of GCP

Principles of GCP

- 2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).
- 2.2 A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.
- 2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

Principles of GCP

- 2.4 The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.
- 2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.
- 2.6 A trial should be conducted in compliance with the protocol and IRB.
- 2.7 The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician.

Principles of GCP

- 2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).
- 2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.
- 2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.