

# The Administrative Management Division for Clinical Drug Trials (ACDT) at Fukuoka University Hospital

—A New Contentment Index as a Potent Predictor of  
the Drug Trial Working Ratio

Hisamitsu TAKASE, Etsuko SAKIYAMA, Tomoko INOUE,  
Keita NODA, Nobufumi ONO and Kejiro SAKU

*The Administrative Management Division for Clinical Drug Trial, Fukuoka University Hospital*

**Abstract:** The Administrative Management Division for Clinical Drug Trials (ACDT) at Fukuoka University Hospital reports the actual working ratios of drug trials to the Institutional Review Board (IRB). However, it is not reasonable to compare these ratios among drug trials, since they depend on the stage; i.e., the trials can be performed at either an early or late stage of the enrollment period. Therefore, a Contentment Index (CI) was calculated as the working ratio of each trial divided by the percentage of the entire trial period completed. The CI during the enrollment period could be classified into 4 types: (1) a rapid-saturation type, (2) a rapid-steady-state type, (3) a delay-steady-state type, and (4) an early-dormant type. Of the 42 drug trials in our hospital from 1998 to 2002 that included more than 6 trial cases, 11 were early-dormant type, 11 were delay-steady-state type, 6 were rapid steady-state type, and 9 were rapid-saturation type. The rapid-saturation, rapid-steady-state, and delay-steady-state types showed significantly higher working ratios than the early-dormant type. No relationships were found between the number of assigned cases, the physicians in charge, the age of the patients, the number of exclusion criteria, the clinical trial period or the final working ratio among the 4 patterns. The enrollment period for the early-dormant type was significantly ( $p < 0.05$ ) longer than those for the rapid-and delay-steady-state types. We found that when 50% of the enrollment period had passed, the CI was a good predictor of the final enforcement rate. In conclusion, the CI patterns and the CI at 50% of the enrollment period are thus considered to be useful predictors for the working ratio of drug trials, and the ACDT should report the present status to drug trial teams at the middle of the enrollment period based on the CI.

**Key words:** Administrative Management Division for Clinical Drug Trials (ACDT), Institutional Review Board (IRB), Working ratio, Contentment Index (CI), Enrollment period

## 治験実施率に経時的要素を考慮した新たな指標

—充足指数その意義と応用— [治験管理室—第三報]

高瀬 久光 崎山 悦子 井上 知子  
野田 慶太 小野 信文 朔 啓二郎

福岡大学病院治験管理室

**要約：**福岡大学病院治験管理室では、治験エントリー期間（以下、「登録期間」とする）内に目標症例数を登録するために、診療科別の治験実施状況の指標として実施率を治験審査委員会で報告している。しかし、実施率には経時的要素が反映されておらず、算出時期の違いにより参入初期と終了間際では、比較の対象となり難いものであった。そこで経時的要素を考慮した新たな指標として充足指数を定義した。充足指数は、登録期間全体を通して経過時期に影響されるのが特徴である。充足指数と最終実施率との関連性を検証することを目的として、経過時期にともなう充足指数の変動パターンを急速飽和型、急速定常型、遅延定常型および初期無稼働型に分類した。登録期間が終了した契約症例数6症例以上の42品目の治験薬を対象とした結果、急速飽和型9件、急速定常型6件、遅延定常型16件、初期無稼働型11件であった。最終実施率は急速飽和型・急速定常型・遅延定常型の3群で高値を示し、初期無稼働型は他の3群と比較して有意に低値を示した。実施率の変動要因と予想していた契約症例数、医師数、対象年齢、除外基準項目数および登録期間に関して、経時的変動パターン間で有意差を認めなかったが、投与期間で初期無稼働型が急速・遅延定常型と比較し有意に長いことが示された。充足指数の動向で経時的有意差が認められたのは経過率50%時点であった。従って、経過率50%時点で停滞気味の治験は、治験管理室が中核となり、患者スクリーニングの改善や当該診療科に留まらず各診療科との協力体制を病院全体で充実させるべきである。

**索引用語：**治験管理室、治験審査委員会、実施率、充足指数、治験エントリー期間

### はじめに

福岡大学病院では、2002年7月に治験管理室が開設され、治験実施体制を強化している。すでに本誌において、第一報として治験コーディネーターの役割と分担について<sup>1)</sup>、第二報として事前ヒアリングシステムの実際<sup>2)</sup>について論文発表してきた。

福岡大学病院治験管理室では、治験実施率の向上を目的として、月毎に集計した診療科別治験実施状況を治験審査委員会に報告している。しかし、治験実施率に経時的要素が含まれていないために、参入初期と終了間際の治験を比較するには補正する必要がある。最終目標は、治験の原則である倫理性・科学性・信頼性を確保し、治験エントリー期間（以下、「登録期間」とする）内に目標症例数を登録することにある。最終実施率を予測することによって、各診療科に治験進捗状況を正しく報告でき、治験実施率の向上に寄与することができる。

今回、治験管理室—第三報として、治験実施率に経時的要素を考慮した新たな指標として充足指数を定義し、その意義と応用・実践について検討した。

### I. 目 的

1. 経時的要素を考慮した充足指数を算出し、その意義を探る。
2. 充足指数の動向をパターン化して、最終実施率との関連性を検証する。

### II. 充足指数の概説

#### 設 定

- 1) 登録期間10か月、契約症例数10症例のうち2症例のペースで患者エントリーを想定した治験薬。
- 2) 想定した治験薬を ①1か月 ②2か月 ③4か月に2症例のペースで患者エントリーされた各時点

での実施率、経過率および充足指数を表1に基づいて算出した。

### Ⅲ. 方 法

#### 1. 調査期間

平成10年4月から平成14年3月までの4年間

#### 2. 対 象

登録期間が終了した契約症例数6症例以上の治験薬42品目

#### 3. 方 法

- 1) 治験薬42品目について最終実施率が100%の治験を完了型、それ以外の治験を未完了型とし、経過率10%毎に充足指数の経時的有意差を解析した。
- 2) 充足指数の経時的変動パターンを以下に分類した。  
 急速飽和型：経過率50%以内で充足指数200を超えるもの。  
 急速定常型：経過率50%以内で充足指数150を超える200以下のもの。  
 遅延定常型：経過率50%以内で充足指数ゼロを超える150以下のもの。  
 初期無稼働型：経過率50%以内で充足指数がゼロのもの。
- 3) 充足指数の動向と最終実施率との関係を Stat View Ver. 5 (SAS Institute, Inc.) を用い分散分析で解析し、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。post hoc 検定には Fisher's PLSD 法を用いた。
- 4) 契約症例数, 担当医師数, 対象年齢, 除外基準項目数, 登録期間, 投与期間について充足指数の経時的変動パターンとの関連性を検証した。

表1 治験実施状況の指標となる用語の定義

実施率 (%)	: 治験の実施状況の指標 実施症例数 / 契約症例数 × 100
経過率 (%)	: 治験期間*の経過時期の指標 治験期間*開始より実施率算出時までの期間 / 治験期間* × 100
充足指数	: 実施率に経過率を考慮した指標 実施率 / 経過率 × 100

\* 治験期間：治験エントリー期間を示す

### Ⅳ. 結 果

想定した治験では、実施率はすべて20%となるが、患者のエントリー時期によって充足指数が変動していた。それぞれの経過率で示すと ①10% ②20% ③40%で、充足指数は ①200 ②100 ③50と算出された(図1)。次いで図2に示しているように、①は経過1か月毎に2症例のペースでエントリーされた場合、充足指数200を示し、経過5か月時点で実施率100%が算出される。②は経過2か月毎に2症例のペースでエントリーした場合、充足指数は100を示し、最終実施率100%が期待できる。これに対し、③は経過4か月毎に2症例のペースでエントリーした場合、充足指数は50を示し、最終実施率50%が予測され登録期間終了時に契約症例数に満たないことが示されていた。

次に、登録期間が終了した契約症例数6症例以上の治験薬42品目についての検討結果を示す。最終実施率が完了型14件と未完了型28件(最終実施率 $62.3 \pm 4.6\%$  (mean ± S.E.))との群間比較において、経過率50%時点で充足指数の有意差(完了型 $124.8 \pm 14.3$ , 未完了型

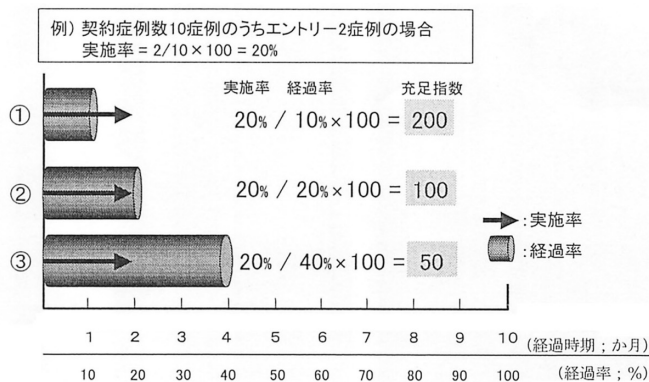


図1 充足指数の算出方法  
 実施率20%で経過率が異なる場合の充足指数の比較

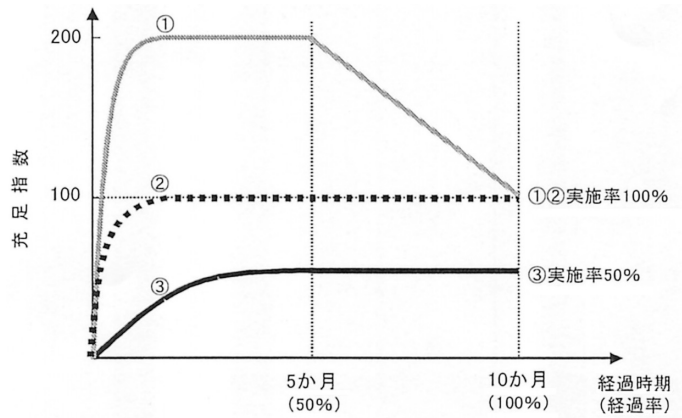


図2 充足指数から予想される最終実施率

- ① 1か月 ② 2か月 ③ 4か月毎に、2症例のペースでエントリーした場合  
 ①は経過率10%で充足指数200 → 予想最終実施率100%  
 ②は経過率20%で充足指数100 → 予想最終実施率100%  
 ③は経過率40%で充足指数50 → 予想最終実施率50%

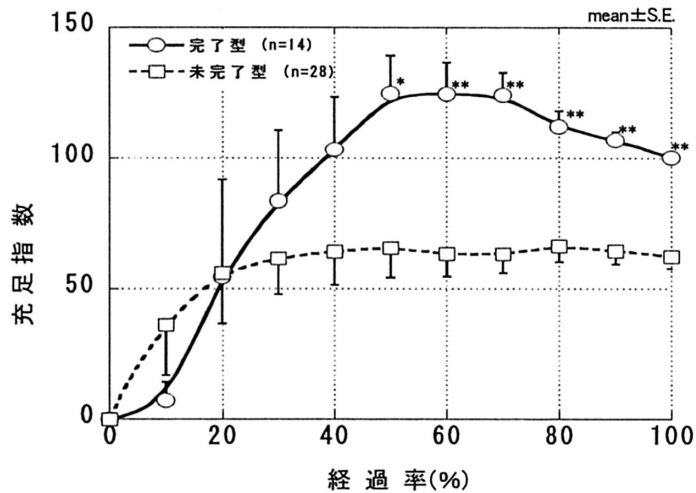


図3 治験の完了型と未完了型との群間比較

\*\* :  $p < 0.001$ , \* :  $p < 0.01$

$65.7 \pm 11.4$ ;  $p = 0.003$ ) を認め、それ以降も完了型が高値を示した (図3)。

充足指数の経時的変動パターンを分類した結果 (図4)、急速飽和型9件、急速定常型6件、遅延定常型16件、初期無稼働型11件であった。充足指数の経時的変動パターンにおいて最終実施率は、急速飽和型  $84.6 \pm 4.3\%$ 、急速定常型  $91.7 \pm 5.3\%$ 、遅延定常型  $78.1 \pm 7.2\%$ 、初期無稼働型  $53.1 \pm 7.9\%$  であった。初期無稼働型は他の3群

と比較して有意に低値を示した。

契約症例数、医師数、対象年齢、除外基準項目数および登録期間に関しては、経時的変動パターンとの関連性を認めなかった。投与期間において、急速飽和型と急速・遅延定常型の間で有意差は認められなかったが、初期無稼働型が急速・遅延定常型より有意に長いことが示された (図5)。

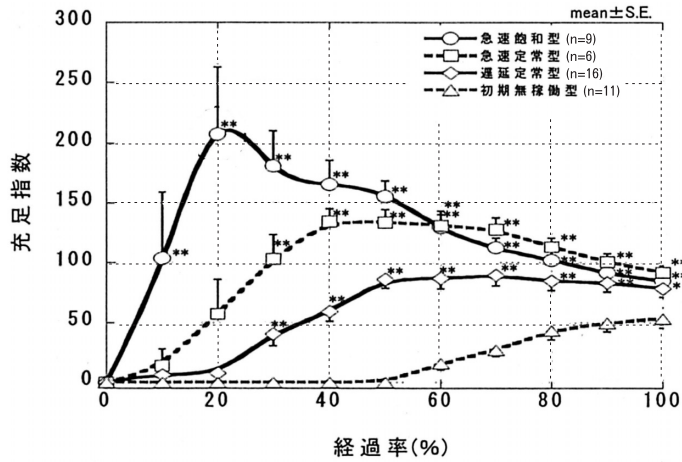


図4 経時的変動をパターン化した充足指数と最終稼働率との関係  
 \*\*:  $p < 0.01$ , \*:  $p < 0.05$  vs 初期無稼働型

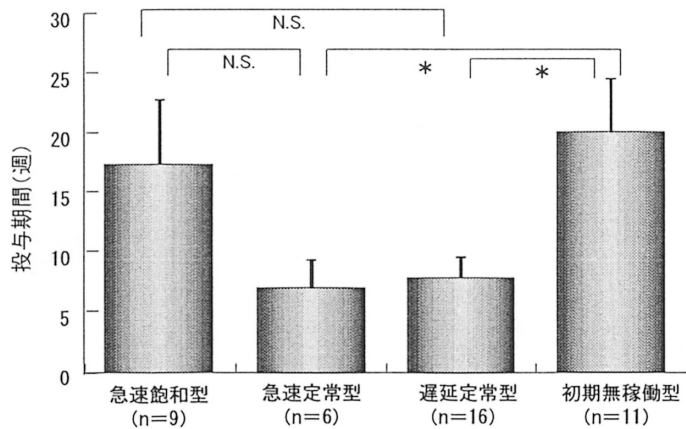


図5 経時的変動パターン化別における投与期間での群間比較

N.S.: No significant difference between groups \*:  $p < 0.05$   
 契約症例数, 担当医師数, 対象年齢, 除外基準項目数, 登録期間, 投与期間において充足指数の経時的変動パターンとの群間比較で有意なもののみを示した。

## V. 考 察

実施率に経時的要素を考慮した指標を充足指数と定義した。充足指数は最終実施状況を予測できる指標であり、登録期間全体を通して経過時期に影響されるのが特徴である。患者エントリーが早期であるほど高値を示し、継続的に推移すると最終実施率も高い結果が得られる。また、患者エントリーが停滞気味の場合低値を示し、登録期間内で目標症例数に到達できないことが懸念される。

従来、実施率は算出時期が登録期間の初期に低値を示し、終了時期は高値を示す傾向にあったが、充足指数を応用することによって、エントリー速度（被験者の組み入れ速度）を把握し経時的要素を含む見方ができるようになった。

最終実施率は登録期間中に予測することが困難であるが、充足指数を応用し、最終実施率の完了型と未完了型との群間比較を行った結果、経過率50%以降に有意差が認められ、この時点が実施状況の予測可能な時期と考えられた。



経時的変動パターンにおいて急速飽和型、急速定常型および遅延定常型の3群間で最終実施率の差はみられず、いずれも高値を示していたが、経過率60%以降で急速定常型が急速飽和型を上回っていた。このことは、登録期間全体を通して「患者エントリー」に常に意識をもって望むべきことを示唆している。初期無稼働型は最終実施率で明らかな低値を示し、他の3群と比較し有意差が認められた。Haidichら<sup>3)</sup>は、臨床試験において初期2か月で患者登録を早期に行うことにより、目標症例数に達成することが可能と述べている。早期に患者を登録することは、実施率向上が期待できるため、経過率50%までの迅速な患者エントリーが最終実施率を向上させる不可欠な要因となる。停滞気味の治験は、経過率50%で患者エントリーに工夫を凝らさなければ最終実施率の向上が期待できない。従って、当該診療科に留まらず各診療科との協力体制を整備して患者スクリーニングを行い、病院全体で取り組む方法を探るべきである。

実施率の変動要因と予想していた契約症例数、医師数、対象年齢、除外基準項目数および登録期間に関して、いずれの項目も影響を及ぼさなかったのは意外な結果だった。投与期間において急速・遅延定常型と初期無稼働型間で有意差が認められたのは、投与期間の長期化が治験参加に拘束され重荷に感じられるのも一因と考える。しかし一方では、急速飽和型と初期無稼働型間で差がみられず、一律に投与期間の長期化が最終実施率に影響するものではないことを示している。すなわち、最終実施率の向上に関しては、投与期間の長さに関わらず、定期的な患者エントリーが望ましい。

充足指数はあくまで治験実施状況として治験管理室が働きかける指標であり、当該治験に対する担当医師の積極的な姿勢を図るものではない。しかし、GCP (Good Clinical Practice) 上治験責任医師は、合意された募集期間内に必要数の適格な被験者を集めることが可能であることを過去の実績等により示す必要がある(薬務局審査課長・安全課長通知 第42条6-1-5)。今回対象とした治験薬42品目は、急性疾患4品目、慢性疾患38品目(米国立保険統計センターにおける定義を基準<sup>4)</sup>)であり、急性疾患患者を対象とした治験では、慢性疾患と比較して患者エントリーが不定期で予測困難であるため、疾患別での性質も考慮し充足指数の評価尺度の妥当性もさら

に検討すべきである。

## VI. ま と め

1. 経時的要素を考慮した充足指数は、登録期間全体を通して経過時期に影響され、当該治験の最終実施状況を予測できる指標となる。
2. 最終実施状況を予測する時期は、経時的有意差が認められた経過率50%時点だった。
3. 停滞気味の治験は、治験管理室が中核となって診療科間の協力体制を整備して患者スクリーニングを行い、病院全体で取り組むべきである。
4. 充足指数は、治験管理室が診療科へ働きかける指標であり、最終実施率を向上させるために、常に患者エントリーの意識をもつことが望ましい。

## お わ り に

今回、充足指数という有用性のある指標を用いて、治験エントリー速度を把握することが可能となった。今後の治験管理室のあり方として、治験期間内に目標症例数を登録するために当該診療科との連携を深め、充足指数を啓蒙活動に役立て、院内の治験実施体制を整備したい。

## 参 考 文 献

- 1) 崎山悦子, 朔啓二郎: 治験管理室と治験コーディネーターの役割と分担について [第一報]. 福岡大学医学紀要, 29(2): 101-105, 2002.
- 2) 高瀬久光, 崎山悦子, 野田慶太, 小野信文, 朔啓二郎: 福岡大学病院治験管理室における事前ヒアリングシステムの実践 [第二報]. 福岡大学医学紀要, 29(4): 221-229, 2002.
- 3) Haidich, A. B. and Ioannidis, J. P. A.: Effect of early patient enrollment on the time to completion and publication of randomized controlled trials., *Am. J. Epidemiol.*, 154: 873-880, 2001.
- 4) Brand, F. S., Frasca, C., Ginzler, E. F., Hunt, G. G., Johnson, G. V., Mintz, S., Schiaffino, V., Wagner, D. L., Woods, K. P. and Matsuno, S.: *Caring to help others*, 1st ed., pp. 361, Eizai Inc., USA, 2000.

(平成15. 2. 5受付, 15. 3.18受理)