

〔品質管理-Fraud Detection未然防止〕

2023 年 12 月

日 本 製 薬 工 業 協 会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

データサイエンス部会 [KT5-1：品質管理-Fraud Detection未然防止]

資料作成者

興和株式会社	藤澤 健司 (リーダー)
アルフレッサファーマ株式会社	中川 智美
日本イーライリリー株式会社	東島 正堅
キッセイ薬品工業株式会社	村上 剛将
エーザイ株式会社	山本 浩樹
ファイザー株式会社	小宮山 靖(担当推進委員)
エーザイ株式会社	酒井 弘憲(担当推進委員)

監修

部会長 中外製薬株式会社	山本 英晴
担当	
副部長 ファイザー株式会社	小宮山 靖
監事 エーザイ株式会社	酒井 弘憲
推進委員 興和株式会社	藤澤 健司

上述の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 山本委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。

## 目次

1	はじめに.....	5
2	Fraud Detection に関するアンケート調査（製薬会社）.....	9
2.1	導入.....	9
2.2	アンケート調査の概要.....	9
2.2.1	調査目的.....	9
2.2.2	調査対象.....	9
2.2.3	調査期間.....	9
2.2.4	調査内容.....	9
2.2.5	調査方法.....	11
2.3	セントラルモニタリングに関する調査結果.....	11
2.3.1	背景情報.....	11
2.3.2	実施状況.....	11
2.3.3	実施体制.....	12
2.3.4	実施要否判断.....	13
2.3.5	Risk Indicator の設定.....	14
2.3.6	Fraud Detection の実施.....	16
2.3.7	前回アンケートからの比較.....	17
2.4	FD に関する調査結果.....	17
2.4.1	FD 項目、FD の具体的手法.....	17
2.4.2	不正（Fraud）を疑うカットオフ値の設定.....	18
2.4.3	試験毎の適用の有無.....	19
2.4.4	FD を設定した際の評価.....	20
3	Fraud Detection に関するアンケート調査（CRO）.....	22
3.1	導入.....	22
3.2	アンケート調査の概要.....	22
3.2.1	調査対象.....	22
3.2.2	調査期間.....	22
3.2.3	調査内容.....	22
3.2.4	調査方法.....	22
3.3	セントラルモニタリングに関する調査結果.....	22
3.3.1	背景情報.....	22
3.3.2	実施状況.....	22
3.3.3	実施体制.....	23
3.3.4	実施要否判断.....	24
3.3.5	Risk Indicator の設定.....	24

3.3.6	FD の実施.....	24
3.4	FD に関する調査結果.....	24
3.4.1	FD 項目、FD の具体的手法.....	24
3.4.2	不正 (Fraud) を疑うカットオフ値の設定.....	25
3.4.3	試験毎の適用の有無.....	25
3.4.4	FD を設定した際の評価.....	26
4	Fraud Detection に関する文献調査.....	27
4.1	調査目的.....	27
4.2	調査方法の概要.....	27
4.3	調査結果 (Fraud Detection 項目).....	27
5	Fraud Detection 事例.....	30
6	おわりに.....	33

## 1 はじめに

2019年7月5日に本邦でもICH E6 (R2)が Step5 になり、品質マネジメントシステム (Quality Management System: QMS) の臨床試験・研究への実装が治験依頼者の責務であることが明文化された。ここから約4年が経過したが、この間に日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 (以下、製薬協データサイエンス部会) では2020年12月に『[セントラルモニタリング] ~Risk Indicator と Fraud Detection に関する実態調査~』を公開した。この成果物ではどのような Risk Indicator を定め、どのように RBM を進めていけばよいか具体的な事例が紹介された。また、Central statistical monitoring (以下、CSM) を活用した不正\*検出 (Fraud Detection、以下 FD) の実施についても各社の実施状況や文献の公表状況がとりまとめられた。結果として QMS や RBM に比べ、FD を導入している会社はまだ少なく、2019年度 TF の成果物では、FD を実施していると回答した会社は31社中6社 (13%) であり、具体的な手法について回答が得られたのは4社のみであった。

(\*「Fraud (不正)」の定義：本成果物において前回の成果物同様に、データの意図的なねつ造、改ざんを「Fraud (不正)」と定義する。)

不正に対する取組は製薬協のみならず、後を絶たない不正事案を受けて、行政も一定の方針を提示することで後押ししている。2014年に文部科学省から「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」、2017年に厚生労働省から「厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」が改正され、個人のみではなく所属機関の責任が強化されるなど、体制や倫理教育における best practice といった点では提案がなされ、不正防止に向けた方針が提示されている。こうした取り組みがなされる中、臨床試験・研究に対する FD はさらなる浸透が期待できると考え、本 TF では今一度調査の機会を設けることに至った。

臨床試験における FD の取り組みだが、1999年にはアカデミアですでに統計手法を駆使した FD の取り組みが検討されており、CSM の発展によって「データ操作の疑い」の評価や、データ収集及び報告の過誤の検出、不正の検出にも役立つことが示唆されていた。また2013年にも Kirkwood らによって報告された「Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials」では、より実践的な CSM 手法が紹介され、実際の臨床試験で不正データや異常データを特定することができたと記されている (図1)。FD 手法の活用は、エラー、異常値、不正等を効率的に検出し、問題が深刻化することを防ぐだけでなく、データの品質を定期的にチェックするための oversight ツールといった点でも、より効果的な RBM を設計するために役立つと考えられる。

	Recording and entry errors	Procedural errors	Fraud	R-program
<i>Participant-level data monitoring</i>				
Dates – order checking <sup>a</sup>	✓	✓	✓	date_order_check
Dates				weekend_hol_check
Weekends <sup>a</sup>	✓		✓	(option: weekends)
National holidays <sup>a</sup>	✓		✓	(option: holiday)
Outliers				outlier_check
Using standard deviation	✓	✓		(option: sd)
Grubbs' method	✓	✓		(option: grubbs)
Multivariate – Euclidean distance	✓	✓		(option: euclid)
Multivariate – Mahalanobis distance	✓	✓		(option: mahal)

	Recording and entry errors	Procedural errors	Fraud	R-program
<i>Centre-level data monitoring</i>				
Digit preference – integers (rounding)	✓	✓		integer_check
Digit preference: (1) Benford's law and (2) comparison with all other sites <sup>a</sup>			✓	digit_preference
Comparison of variable means				mean_check
Chernoff faces		✓	✓	(option: faces)
star plots		✓	✓	(option: star)
Inliers			✓	inlier_check
Adverse event rates <sup>a</sup>		✓		SAE_check
Correlation checks			✓	correlation_check
Variance checks	✓		✓	variance_check
Categorical variables <sup>a</sup>	✓	✓	✓	cat_check

図 1. FD 手法の事例 (Kirkwood<sup>6)</sup> を改変)

昨今、Patient Centricity については積極的な活動報告がなされている。Patient Centricity とは「患者中心」を意味する概念で、Patient Engagement、Patient Involvement、Patient Public Involvement といった言葉も同義語として使われている。Patient Centricity の 1 つの解釈として、患者を取り巻く医療機関、規制当局、製薬企業の 3 者が「患者を常に中心に据え、患者に焦点をあてた対応を行い、最終的に患者本人の判断を最大限に尊重すること」とも言われている。このような環境を目指すにあたって、FD の普及により治験の透明性や信頼性が高まり、患者が治験に参加しやすい環境構築に貢献できるのではないかと考えられる。また、医薬品開発での各ステークホルダー（特に患者、治験実施医療機関、製薬企業）にとってより満足度の高い治験を実行していくことができれば、3 者間で今まで以上の更なる信頼関係構築にもつながっていくのではないかと期待できる。

2022 年 3 月には日本 SMO 協会、日本 CRO 協会、製薬協医薬品評価委員会より、治験・臨床試験の信頼性確保のための「データインテグリティ宣言～私たちの宣言～」が策定された。当該 3 団体は 2020 年 4 月に「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 感染拡大下における治験・臨床試験の実施・管理等について」も発信している。以降も、COVID-19 の影響に加え、治験・臨床試験に関する様々な手法や考え方が従来のスタイルから大きく変わりつつある環境の中、治験・臨床試験の信頼性確保の重要性を関係者全員に改めて認識してもら

うことを目的として、3団体共同の宣言として策定に至ったものである。とりわけ臨床研究・臨床試験の場合は、患者を含む被験者の参加の上に成り立っており、不正がもたらす社会的影響の深刻さのみならず、協力いただいた被験者の尊い思いを裏切る結果にも繋がるため、FDの貢献の意義は大きいと考えられる。

2019年度TFによって実施された調査から約4年が経過する中、いまだデータ改ざんや捏造といった生データと相違がみられる事例の報告はあとを絶たず、*New England Journal of Medicine* や *Lancet* においても相次いで論文撤回が発生している。不正がなくなる理由としては企業の利益と競争圧力や治験・臨床試験における複雑なプロセスと監視の難しさが挙げられる。また、新型コロナウイルス感染症の蔓延というこれまで経験したことのない環境下で実施される治験・臨床試験の品質に懸念が発生しており、FDの発展が期待される状況下にある。

2023年10月、まさに本報告書を公表しようとしている段階で極めてショッキングな事件が報道された。某SMOによる極めて悪質なデータ改ざん事件である。この会社は2012年の創業時から組織的に不正を行っていたという臨床試験の根幹を揺るがすような大きな問題である。厚労省の発表によるとこの会社のかかわった治験データ使って承認された医薬品は23製品、医療機器は2製品であるが、不正が行われたデータを除いても製品の安全性や有効性には影響はないとしているが、それで済まされる問題ではないだろう。試験を委託する立場の製薬企業においても自らこのような不正を早期に発見し、対処することが求められる。これまでわれわれの実施してきたアンケート調査からはいまだに各社でそのような対応がとられていないことが明らかであるが、改めて警鐘を鳴らさざるを得ない。

上記の背景の基、本TFでは改めて会員会社へのアンケート、ベンダーアンケート及び2019年以降の文献調査アンケートを実施することとした。また実際にFD手法の導入を後押しするために、事例をもとに具体的なFD手法を紹介する。

2020年12月に公開された『[セントラルモニタリング] ~Risk Indicator と Fraud Detection に関する実態調査~』及び本成果物が、各企業においてFDをはじめRBM、CSMを推進する際の参考となり、ひいては臨床試験の品質向上及び透明性確保の一助となれば幸いである。

## 1 章 Reference

1. 日本SMO協会. 臨床試験データの信頼性を確保するためのSMO自主ガイドライン-不正行為の再発防止に向けて-. 2015/6/15
2. 文部科学省. 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン. 平成26年8月26日
3. 厚生労働省. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン. 平成29年2月23日

4. 日本製薬工業協会医薬品評価委員会・日本 SMO 協会・日本 CRO 協会. 治験・臨床試験の信頼性確保のための【データインテグリティ宣言～私たちの宣言～】. 2022年3月24日
5. M. Buyse, S. George, S. Evans, et al. The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. *Statist Med*, 18 (1999), pp. 3435-3451
6. Amy A Kirkwood, Trevor Cox and Allan Hackshaw, Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials, *Clinical Trials* 2013; 10: 783–806
7. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 3. 患者の声を活かした医薬品開発-製薬企業による Patient Centricity-. 2018/6
8. Patient-Centered の促進に伴う Patient Reported Outcome の新薬開発への適用に関する研究. 医薬産業政策研究所. リサーチペーパー・シリーズ. 2015 ; 64.



## 2 Fraud Detection に関するアンケート調査（製薬会社）

### 2.1 導入

本 TF ではセントラルモニタリング及び FD の実施状況に関して、製薬協データサイエンス部会加盟会社へのアンケートを通じて調査した。セントラルモニタリングに関する調査結果は 2.3 項で報告する。また、FD の調査結果は 2.4 項で報告する。

### 2.2 アンケート調査の概要

#### 2.2.1 調査目的

セントラルモニタリングの手法、及び研究不正を監視するための FD の手法に関連した、製薬会社の取り組みの実態調査

#### 2.2.2 調査対象

製薬協 データサイエンス部会加盟会社（内資系・外資系）64 社

#### 2.2.3 調査期間

2022 年 1 月 18 日～2 月 5 日

#### 2.2.4 調査内容

アンケート A ではセントラルモニタリングの手法に関する設問を設定した。表 1 に設問の概要とその回答結果をまとめた項を示した。また、アンケート B では FD に関する設問を設定した。表 2 に設問の概要とその回答結果をまとめた項を示した。

表 1 アンケート A 設問の概要

No.	内容	項目
A	背景情報、実施体制	
A-1	貴社の会社区分を教えてください。	2.3.1 項
A-2	貴社ではセントラルモニタリングを実施していますか？	2.3.2 項
A-3	国内でセントラルモニタリングを実施した試験数を教えてください。（パイロット試験を含む。）	2.3.2 項
A-4-1	セントラルモニタリングを構築・実施するための組織や体制をどのように構成していますか？（複数選択可）	2.3.3 項
A-4-2	上記の構成メンバーを教えてください。（複数選択可）	2.3.3 項
A-5	個々の試験でセントラルモニタリングを実施するかどうかは、どのように決めていますか？	2.3.4 項

A-5-2	すべての試験で Risk Indicator を設定していますか？	2.3.5 項
A-5-3	A-5-2 で「一部で設定している」と回答されか方にお尋ねします。どのくらいの割合ですか？	2.3.5 項
A-6	現在、1 試験に設定する Risk Indicator の項目数は約何個ですか？	2.3.5 項
A-7	設定した Risk Indicator に関する内容はどの文書に記載していますか？（複数選択可）	2.3.5 項
A-8	Fraud Detection を行う項目を設定していますか？	2.3.6 項
A-9	Fraud Detection を計画したり、実施する部門はどこですか？（主な部門選択、複数選択可）	2.3.6 項

表 2 アンケート B 設問の概要

No.	内容	項目
B	Fraud Detection	
B-1	Fraud Detection 項目を入力してください。以下その項目について回答をお願いします。	2.4.1 項
B-2	Fraud Detection の具体的な手法を入力してください。	2.4.1 項
B-3	カットオフ値の設定について教えてください。	0 項
B-4	カットオフ値の試験途中での変更の有無について教えてください。	0 項
B-5	全ての臨床試験で実施していますか？	2.4.3 項
B-6	何週間以上の試験の時に実施していますか？	2.4.3 項
B-7	実施している試験の相を教えてください(複数回答可)	2.4.3 項
B-8	どのような試験で実施しましたか？	2.4.3 項
B-9	何施設以上の試験の時に実施していますか？ (設定がある場合、数字を記載ください)	2.4.3 項
B-10	症例数がいくつ以上の試験の時に実施していますか？ (設定がある場合、数字を記載ください)	2.4.3 項
B-11	その他に設定されている Fraud Detection の実施基準があればご記入ください)	2.4.3 項
B-12	本項目を設定して有用でしたか？	2.4.4 項
B-13	活用できた点やうまくいかなかった部分などコメント下さい	2.4.4 項

## 2.2.5 調査方法

各社の代表委員にアンケートをメールで送付し、任意で回答を得た。

## 2.3 セントラルモニタリングに関する調査結果

### 2.3.1 背景情報

アンケートの結果、表 3 に示した通り、内資系製薬会社 34 社、外資系製薬会社 10 社から回答が得られた。回答率は 62% (44/71 社) であった。

表 3 アンケート設問 A-1 の回答

A-1 貴社の会社区分を教えてください。	N	%
内資	34	71
外資	10	29
サマリー	44	100

### 2.3.2 実施状況

セントラルモニタリングの実施状況について調査した結果を、図 2 及び図 3 に示した。セントラルモニタリングを実施していますか？という設問に「実施中 (パイロット試験実施中を含む)」と回答した製薬会社は全体では 68% (30/44 社)、うち内資系は 65% (22/34 社)、外資系は 80% (8/10 社) であり、外資系での割合が高かった。

「実施中 (パイロット試験実施中を含む)」と回答した製薬会社のうち、実施した試験数が 5 試験未満の製薬会社は 46% (14/30 社) であった。また、10 試験以上の製薬会社が 27% (8/30 社) であったが、内資系と外資系でその割合に差はなかった。なお、「50 試験以上」、「80 試験」と回答のあった外資系会社もあった。以後、「実施中 (パイロット試験実施中を含む)」と回答した製薬会社 30 社の調査結果を論述する。

記載例 記載内容, N, 件数%

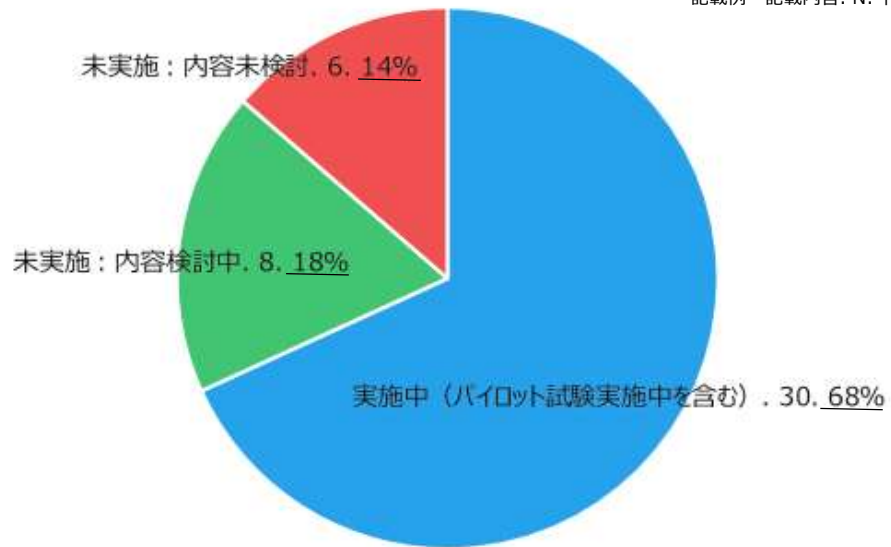


図2 アンケート設問 A-2「貴社ではセントラルモニタリングを実施していますか？」の回答

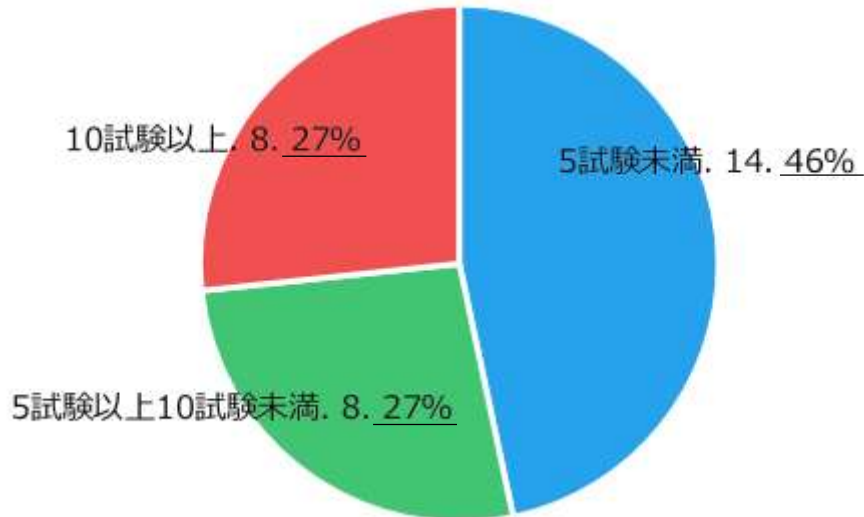


図3 アンケート設問 A-3「国内でセントラルモニタリングを実施した試験数を教えてください。(パイロット試験を含む。)」の回答

### 2.3.3 実施体制

セントラルモニタリングを構築・実施するための組織や体制について調査した結果を、表4に示した。「個々の試験のプロジェクトメンバーで構成している」と回答した製薬会社が

最も多く、77% (23/30 社) であった。一方で、「CRO にアウトソースしている」と回答した製薬会社は 30% (9/30 社) に留まり、社内でセントラルモニタリング体制を構築している製薬会社の割合が高かった。

表 4 アンケート設問 A-4-1 の回答

A-4-1 セントラルモニタリングを構築・実施するための組織や体制をどのように構成していますか？（複数選択可）	N	件数%*
個々の試験のプロジェクトメンバーで構成している	23	77
CRO にアウトソースしている	9	30
専門組織がある	7	23
社内タスクフォースをプロジェクトから独立して構成している	2	7

\* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬会社 30 社に対する割合

体制を構成するメンバーについて調査した結果を、表 5 に示した。セントラルモニタリングを構成するメンバーとして「DM がいる」との回答が 93% (28/30 社) と最も多かった。その他の回答としては、「品質マネジメント担当者」、「RBM やセントラルモニタリング専任の担当者」などが挙げられた。セントラルモニタリングは、データマネジメントプロセスの一部であり、プロセスオーナーであるデータマネジメント機能の役割が大きいと考えられた。

表 5 アンケート設問 A-4-2 の回答

A-4-2 上記の構成メンバーを教えてください。（複数選択可）	N	件数%*
DM	28	93
開発リーダー	23	77
開発モニター	22	73
統計解析	15	50
QC	7	23
メディカルドクター	5	17
ファーマコビジランス	3	10
その他	6	20

\* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬会社 30 社に対する割合

### 2.3.4 実施要否判断

セントラルモニタリングの要否判断について調査した結果を、表 6 に示した。「規定なし

(試験ごとに判断する)」と回答した製薬会社が 57% (17/30 社) で最も割合が高かった。規定なし以外を回答した製薬会社の中には、試験の相や試験期間などの複数の条件を規定している製薬会社もあった。また、その他としては自由記載欄にて状況を記載する形式とし、その結果として、「試験ごとにリスク検討して実施する」、「予算状況」、「リソースの有無」などの記載もあった。

表 6 アンケート設問 A-5 の回答

A-5 個々の試験でセントラルモニタリングを実施するかどうかは、どのように決めていますか？	N	件数%*
規定なし (試験ごとに判断する)	17	57
試験の相	12	40
実施医療機関数	8	27
1 施設あたりの症例数	6	20
全ての臨床試験でセントラルモニタリングを実施する	4	13
試験期間	4	13
その他	13	43

\* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬会社 30 社に対する割合

### 2.3.5 Risk Indicator の設定

すべての試験で Risk Indicator を設定しているかについて調査した結果を、図 4 に示した。すべての試験で Risk indicator を設定していますか？設問に「すべてで設定している」と回答した製薬会社は 40% (12/30 社) であった。

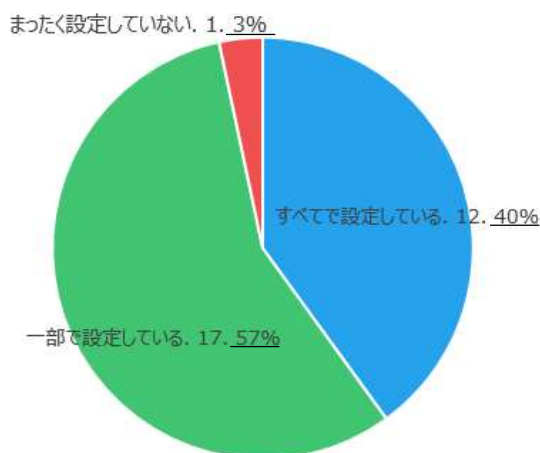


図 4 アンケート設問 A-5-2 「すべての試験で Risk indicator を設定していますか？」の回答

1 試験に設定する Risk Indicator の項目数について調査した結果を、図 5 に示した。「20 個以下」と回答した製薬会社が 87% (26/30 社) であった。また、Risk Indicator を記載する文書は「標準業務手順書」及び「治験実施計画書以外のその他の文書」として回答した製薬会社が 80% (24/30 社) であった (表 7)。その他の文書としては、「中央モニタリング計画書/Central Monitoring Plan」と回答した製薬会社が 23% (7/30) で最も多かった (表 8)。

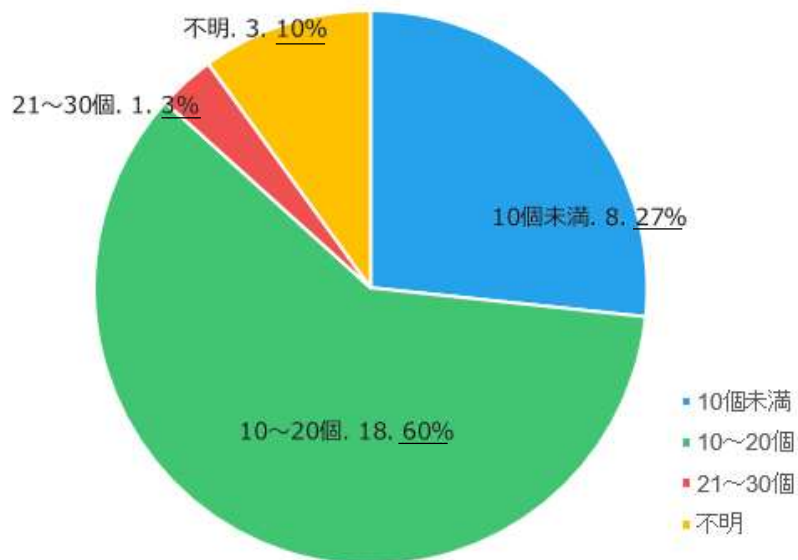


図 5 アンケート設問 A-6「現在、1 試験に設定する Risk Indicator の項目数は約何個ですか？」の回答

表 7 アンケート設問 A-7 の回答

A-7 設定した Risk Indicator に関する内容はどの文書に記載していますか？	N	件数%*
その他の文書	24	80
標準業務手順書 (別紙含む)	2	7
治験実施計画書 (別紙含む)	0	0

\* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬会社 30 社に対する割合

表 8 アンケート設問 A-7 その他の文書詳細

A-7 設定した Risk Indicator に関する内容はどの文書に記載していますか？その他の文書詳細	N	%*
中央モニタリング計画書/Central Monitoring Plan	7	23

Key Risk Indicator Management Plan	4	13
モニタリング計画書	3	10
標準業務手順書	2	6
品質マネジメント計画書	2	6
試験毎に作成する中央モニタリング計画書	1	3
Quality and risk management plan	1	3
RBM 計画書等	1	3
そのみをまとめた文書	1	3
データレビューに関する計画書	1	3
仕様書	1	3
別途の計画書	1	3

\* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬会社 30 社に対する割合

### 2.3.6 Fraud Detection の実施

FD を行う項目を設定しているかについて調査した結果を、図 6 に示した。「はい」と回答した製薬会社が 20% (6/30 社) であった。前回のアンケート実施時と比較して FD を設定している会社に大きな変化はなかった。

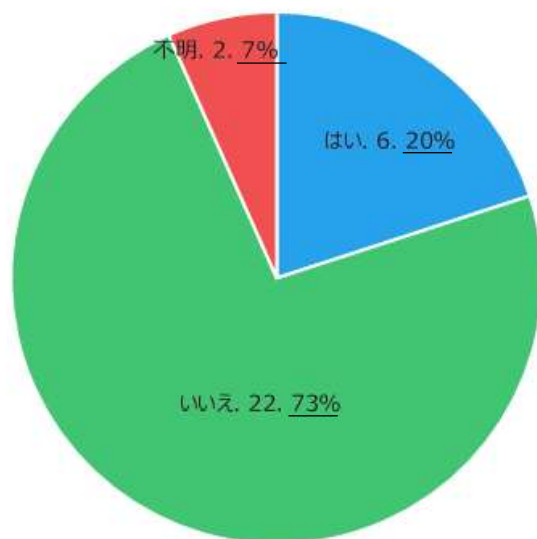


図 6 アンケート設問 A-8「Fraud Detection を行う項目を設定していますか？」の回答

FD の計画や、実施する部門について調査した結果を、表 9 に示した。FD を計画する担当者



のうち「DM」との回答が67%（4/6社）と最も多かった。その他の回答としては、「開発リーダー」、「統計解析」などが挙げられた。FDの実施に際しては、セントラルモニタリングと同様に、データマネジメントプロセスのオーナーであるデータマネジメント機能の役割が大きいと考えられた。

表9 アンケート設問 A-9 の回答

A-9 Fraud Detection を計画したり、実施する部門はどこですか？ (主な部門選択、複数選択可)	N	件数%*
DM	4	67
開発リーダー	2	33
統計解析	2	33
開発モニター	1	17
中央モニター	1	17

\* FD を実施中と回答した製薬会社 6 社に対する割合

### 2.3.7 前回アンケートからの比較

前回（調査期間：2020年2月12日～3月3日）にも、セントラルモニタリングの実施状況等に関して同様のアンケートを実施していた。前回と今回のアンケート結果を比較したところ、セントラルモニタリングの実施有無を含めたセントラルモニタリングの実施状況に関しては、各種回答結果には大きな変化はなかった。

## 2.4 FDに関する調査結果

FDに関するアンケート調査は、セントラルモニタリングに関する調査と同時に実施した。また、アンケート B では各社が設定している複数の FD 及びその関連した質問に回答する方式とした。

### 2.4.1 FD項目、FDの具体的手法

FDの項目及びその具体的手法を調査した結果を表10に示した。FDに設定している項目としては、「バイタルサイン」、「検査結果」、「被験者」の誕生日などの数値として入手するデータの他、「有害事象の発現状況」といったものもあった。また、そのFDの検出方法としては、「RBMツールの利用」、「数値の確認」等であった。

表10 FDの項目及びその具体的手法

Fraud Detection に設定している項目	Fraud Detection の具体的な手法

数値結果	例えば、最後の値に 0 や 5 が他に比べて多い
誕生日が同日、すべて同じ値で入力されている検査項目、検査日/検査値が重複しているレコード、来院日が休日/祝日	DM が SAS で上記該当データを Excel に抽出したものをモニタリングリーダーに提供し、施設への対応が必要かを判断してもらう
ベンダーのアルゴリズムを用いた分析	業務委託先のベンダー (CluePoints 社) のアルゴリズムに沿った分析
Patient Similarity	RBM ツールが算出
Discrepancy Percentage	RBM ツールが算出
Percent Out of Window visit	RBM ツールが算出
患者背景が類似した異なる被験者	いくつかの患者背景 (体重、年齢等) が同じ異なる被験者番号の被験者を一覧にする
施設間の逸脱や有害事象発現の違い	Funnel plot
Propagation test, Between-Patient Variability test, Within- Patient Variability test	施設間で多重比較検定を行い、typical site を検出する
バイタルサイン	同一症例内で連続した同値の入力
バイタルサイン	同一施設内で同じ組み合わせの入力(体重、脈拍、血圧)
バイタルサイン	最終桁数の分布を調査
バイタルサイン	倍数(3、4 倍)を調査

#### 2.4.2 不正 (Fraud) を疑うカットオフ値の設定

表 10 に示した FD 項目に対して、カットオフ値を設定しているかを調査した結果を図 7 に示した。「統計的な根拠を基に設定」、「実施経験を基に設定」のどちらか、又はその両方を設定するといった回答が半数程度あったが、「設定していない」といった回答も半数程度あり、現状では定まった方法が規定されていないと考えられた。また、カットオフ値を試験毎で変更するかを調査した結果、7 件の回答があったが、「する」と回答したのが 4 件、「しない」と回答したのが 3 件と、こちらも現状では定まった方法が規定されていないと考えられた。

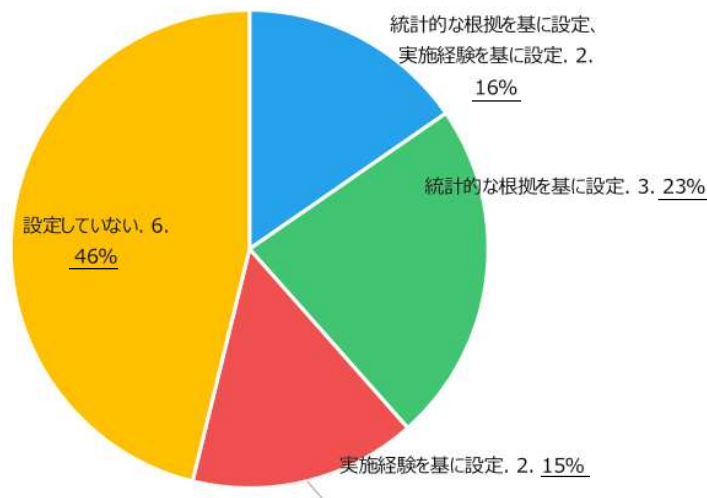


図 7 アンケート設問 B-3「カットオフ値の設定について教えてください。」の回答

#### 2.4.3 試験毎の適用の有無

すべての臨床試験で FD の項目を設定しているかを調査した結果、「はい」は 4 件、「いいえ」は 9 件であった (図 8)。

次に、FD を設定する際の要因として、「試験期間の長さ」、「試験の相」、「試験の種類 (オープン又は DBT (Double Blind Trial))」、「実施医療機関数」及び「症例数」といったものを参考にしているかを調査した。「試験期間の長さ」、「実施医療機関数」及び「症例数」では、回答数が少なく傾向等はつかめなかった。「試験の相」の回答では、第 I 相、第 II 相の試験で設定されている割合は小さいが第 III 相試験で全て設定しているという回答であった (表 11)。一方、試験の種類 (オープン又は DBT)」の回答では、DBT とオープンは同程度の割合で設定しているという回答であった (表 12)。

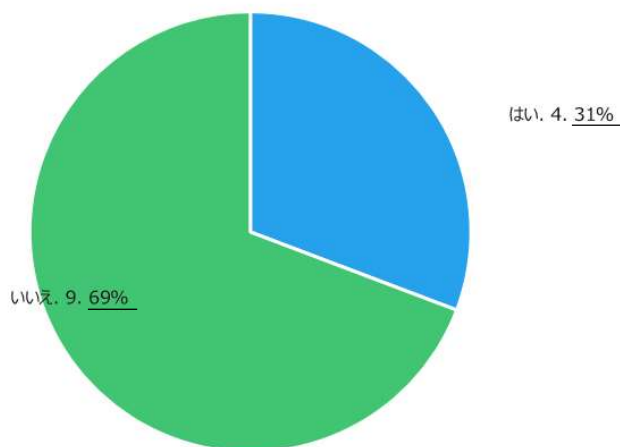


図 8 アンケート設問 B-5「全ての臨床試験で実施していますか？」の回答

表 11 アンケート設問 B-7 の回答

B-7 実施している試験の相を教えてください(複数回答可)	N	%*
第 I 相	1	12.5
第 II 相	3	37.5
第 III 相	8	100
第 IV 相	2	25

\* 本設問に回答があった FD に対する割合

表 12 アンケート設問 B-8 の回答

B-8 どのような試験で実施しましたか？	N	%*
DBT	6	75
オープン	5	62.5

\* 本設問に回答があった FD に対する割合

#### 2.4.4 FD を設定した際の評価

表 10 に示した FD 項目に対して、設定が有効であったかを調査した結果を図 9 に示した。その結果「はい」は 4 件 (31%)、「いいえ」は 9 件 (69%) と、「いいえ」と回答した割合が多かった。

また、「はい」と回答された根拠として、以下の趣旨のコメントを確認した。

- (類似した被験者背景を有する患者に対して) 実在する患者であるかを確認することができた。
- 施設間の違いを視覚的に捉えることができた。
- 誤入力が発見できた。

一方、「いいえ」と回答された根拠として、以下の趣旨のコメントが記載された。

- 設定は経験としては有用だったが、日本の治験環境での利用ということもあり、あまり不正が見つからなかったので実質の有用性までは判断できなかった。
- 測定機器の精度やプロセスがわかることがあったが、FD の発見に至らなかったため使用していない。

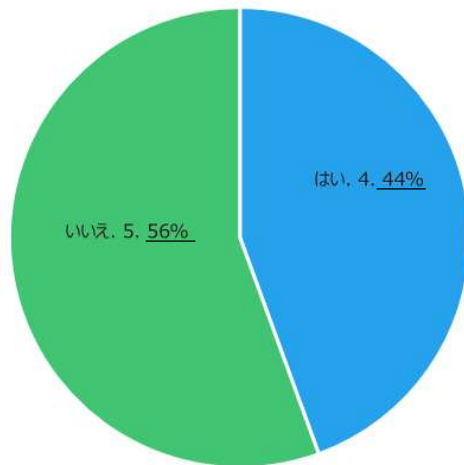


図9 アンケート設問「B-12 本項目を設定して有用でしたか？」の回答

### 3 Fraud Detection に関するアンケート調査 (CRO)

#### 3.1 導入

製薬会社に対するアンケートの結果、セントラルモニタリングの実施体制を CRO に依頼している会社が 3 割あったことや、FD の設定も CRO に依頼しているという回答もあったことから、CRO にもアンケートを実施し、セントラルモニタリング及び FD の実施状況を調査した。

#### 3.2 アンケート調査の概要

##### 3.2.1 調査対象

CRO 協会加盟会社 (内資系・外資系) 14 社

##### 3.2.2 調査期間

2022 年 6 月 14 日～6 月 27 日

##### 3.2.3 調査内容

3.2.4 項に規定したアンケートと同様のアンケートを調査した。

##### 3.2.4 調査方法

各社の代表委員にアンケートをメールで送付し、任意で回答を得た。

#### 3.3 セントラルモニタリングに関する調査結果

##### 3.3.1 背景情報

アンケートの結果、表 13 示した通り、内資系 CRO 6 社、外資系 CRO 3 社から回答が得られた。

表 13 アンケート設問 A-1 の回答

A-1 貴社の会社区分を教えてください。	N	%
内資	6	67
外資	3	33
サマリー	9	100

##### 3.3.2 実施状況

セントラルモニタリングの実施状況について調査した結果を、図 10 に示した。セントラルモニタリングを実施していますか? という設問に「実施中 (パイロット試験実施中を含む)」と回答した会社は 5 社であり、うち内資系は 3 社、外資系は 2 社であった。

「実施中（パイロット試験実施中を含む）」と回答した会社のうち、実施した試験数が複数以上あると回答した会社が4社であった。

以後、「実施中（パイロット試験実施中を含む）」と回答したCRO 5社の調査結果を論述する。

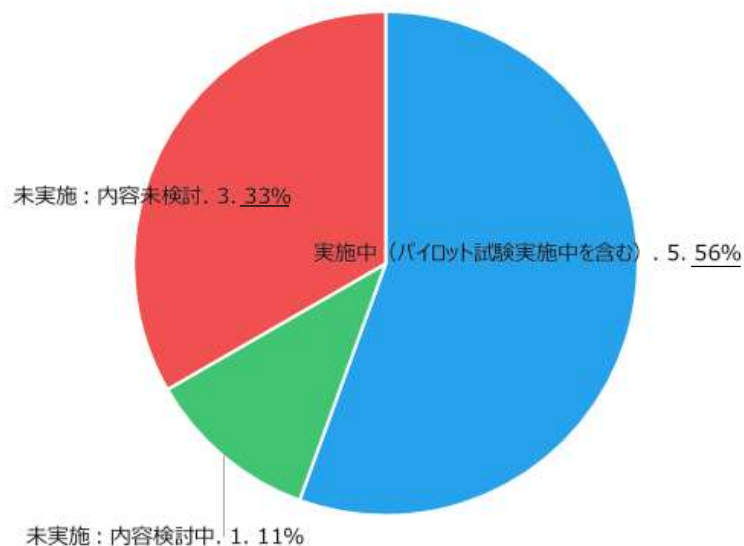


図 10 アンケート設問 A-2「貴社ではセントラルモニタリングを実施していますか？」の回答

### 3.3.3 実施体制

セントラルモニタリングを構築・実施するための組織や体制について調査した結果、「CM 実施・検討のための専門組織がある」と回答した会社が3社、「個々の試験のプロジェクトメンバーで構成している」と回答した会社が2社であった。

体制を構成するメンバーについて調査した結果を、表 14 に示した。全ての会社より、セントラルモニタリングを構成するメンバーとして「DM がいる」との回答が得られた。DM 以外のメンバーとしては、「開発モニター」や「開発リーダー」等が挙げられていた。これらのメンバーの体制は、製薬会社での体制とほぼ同様であった。

表 14 アンケート設問 A-4-2 の回答

A-4-2 上記の構成メンバーを教えてください。（複数選択可）	N	件数%*
DM	5	100
開発モニター	4	80

開発リーダー	3	60
統計解析	2	40
QC	2	40
メディカルドクター	1	20
その他	2	40

\* セントラルモニタリングを実施中と回答した CRO 5 社に対する割合

### 3.3.4 実施要否判断

セントラルモニタリングの要否判断について調査した結果、全ての試験でセントラルモニタリングを実施すると回答した会社はなかった。また、実施要否の判断の要因を併せて調査したが、回答会社の数が少なく傾向等は確認できなかった。個々の会社の回答としては、実施する試験の相、症例数、施設数等を考慮して決定するという結果であり、またこれらの指標を基に、収集するデータが発生する時期を予想して決定するといった手法をとる会社もあった。

### 3.3.5 Risk Indicator の設定

すべての試験で Risk Indicator を設定しているかについて調査した結果、「一部で設定している」と回答した会社が 3 社、「すべてで設定している」と回答した会社が 2 社であった。1 試験に設定する Risk Indicator の項目数について調査した結果を、「10~20 個」と回答した会社が 4 社、「21~30 個」と回答した会社が 1 社であった。

Risk Indicator を記載する文書は、「標準業務手順書（別紙含む）」と回答した会社が 3 社と最も多く、「試験固有の手順書」、「治験実施計画書（別紙含む）」及び「Key Risk Indicator 仕様書」といった回答をした会社もあった。

### 3.3.6 FD の実施

FD を行う項目を設定しているかについて調査した結果、「はい」と回答した会社が 3 社であった。また、FD の計画や、実施する部門について調査した結果、「セントラルモニター」、「DM」、「統計解析」、「開発モニター」、「開発リーダー」といった回答があった。

## 3.4 FD に関する調査結果

FD に関するアンケート調査は、セントラルモニタリングに関する調査と同時に実施した。また、アンケート B では 1 社が各自で設定している複数の FD 及びその関連した質問に回答する方式とした。

### 3.4.1 FD 項目、FD の具体的手法

FD の項目及びその具体的手法を調査した結果を表 15 に示した。FD に設定している項目



として、製薬会社と同じようにバイタルサイン、検査結果などの数値を項目として挙げられていた。

表 15 FD の項目及びその具体的手法

FD に設定している項目	FD の具体的な手法
Data reporting	CluePoints の DQA (Data Quality Assessment : 統計学的モニタリング機能)
Data tendency	
Visit-to-visit evolution	
Events dates	
院内 lab データ	複数の異常検知アルゴリズムを組み合わせ使用
医師の評価指標	
データの変動性が低い施設 (バイタルサインなど)	専門の担当者がセントラルモニタリングにて、各 KRI に従って分析を行う。
異常率が低い施設	
評価尺度に相関関係がない施設	
大規模な訪問間デルタ (visit 間隔大きい) のある施設	
包含閾値に近い被験者をスコアリングする施設 (例: 基準値の上限もしくは下限値に近い被験者が多い施設)	
サブジェクト類似性分析 (潜在的な重複サブジェクトを検出するためのツール)	
病歴報告率が低い施設	

#### 3.4.2 不正 (Fraud) を疑うカットオフ値の設定

表 15 に示した FD 項目に対して、カットオフ値を設定しているかを調査した結果、いずれも「統計的な根拠を基に設定」、「実施経験を基に設定」のどちらか、又はその両方を設定するといった回答であった。また、カットオフ値を試験毎で変更するかを調査した結果、「する」と回答したのが 2 件、「しない」と回答したのが 1 件と、現状では定まった方法はないと考えられた。

#### 3.4.3 試験毎の適用の有無

すべての臨床試験で FD の項目を設定しているかを調査した結果、すべて「いいえ」という回答であった。

次に、FD を設定する際の要因を調査したところ、回答数が少なく傾向等はつかめなかつ

たが、「データ数が1,000以上ある場合」や「当該データ項目が End point として設定されている場合」といった回答があった。

#### 3.4.4 FD を設定した際の評価

表 15 に示した FD 項目に対して、設定が有効であったかを調査した結果、全て「はい」という結果であった。

また、以下の趣旨のコメントを確認した。

- データ量が多い試験において系統的なエラーを検出することができた。
- 治験でデータ不正を検出したことがなく、今後も実装していくべきか疑問がある。Real world 試験等、依頼者からのコントロールが治験と比べて弱い試験に適用していくべきと考える。
- データ品質の問題、特に施設の不正行為に起因する可能性のある問題を迅速に特定できるという利点がある。

## 4 Fraud Detection に関する文献調査

### 4.1 調査目的

FD の実施について、前回調査（〔セントラルモニタリング〕～Risk Indicator と Fraud Detection に関する実態調査～、2020 年 12 月報告）以降に報告された具体的な FD 手法の調査を目的として文献調査を実施した。

### 4.2 調査方法の概要

アンケート調査内容とは別のアプローチで、文献にて報告されている FD を調査した。

PubMed を利用し、キーワード「fraud detection」にて検索した。前回調査にて文献検索を行った時期以降に新たに登録された文献を対象とした。検索に指定した期間は、2019 年 6 月 30 日から 2021 年 6 月 14 日である。検索の結果、44 報が抽出された。

1 次レビューでは、文献の Abstract をレビューし、FD の手法につながる内容と判断したものをリストアップした。1 次レビューは 1 報に対して原則 2 名を割り当てて実施した。結果として、4 報が 2 次レビュー対象と判断された。

2 次レビューでは、文献全文をレビューし、FD にて検出するリスク、具体的な FD の手法に関する記載内容をリストアップした。2 次レビューにおいては、1 報に対して原則 1 名にて実施した。結果として、文献検索からの調査対象は 1 報に絞られた。

次に Google Scholar を利用し、キーワード「clinical trial」「fraud detection」にて検索を行った（検索時期：2021 年 11 月）。検索の結果、32 報が抽出された。PubMed を利用した際と同様に 1 次レビュー、2 次レビューに分けて実施した。結果として、文献検索からの調査対象は 1 報に絞られ、抽出された文献は PubMed を利用した検索にて抽出された文献と同じであった。

調査対象の拡大を目的として、再度 PubMed を利用し、キーワード「fraud」「clinical」にて検索した。検索に指定した期間は、2019 年 6 月 30 日から 2022 年 5 月 22 日である。検索の結果、91 報が抽出された。先に実施した PubMed を利用した検索と同様に 1 次レビュー、2 次レビューに分けて実施した。1 次レビューの結果として、8 報に絞られた。2 次レビューまで実施した結果、新たに 3 報を特定した。

### 4.3 調査結果（Fraud Detection 項目）

キーワード「fraud detection」により検出し、2 次レビューから絞られた 1 報においてはリスクベースドモニタリングに関するスコوپングレビューが実施されていた。当該文献で引用された CSM の実施方法に関する文献のうち、6 報において FD に焦点があてられていた。この 6 報から「Fraud を検出するための手法」の抽出を試みた。なお、6 報のうち 3 報

は前回調査にて既出の文献であった。残り 3 報から抽出した分析方法を列挙し、参考とした文献を提示しておくので、詳しくはそちらを参照されたい。

**【対象から Fraud を検出するための分析手法】**

- 1 Frequency comparison (頻度の比較)
- 2 Mean comparison (平均値の比較)
- 3 Variance comparison (分散の比較)
- 4 Distance measure (全体の平均からどれだけ離れているかを数値化)
- 5 Outcome probability (ポワソン分布を利用した Outcome Rate の比較)
- 6 Repeated measures (級内相関係数による繰り返し測定データの比較)
- 7 Chernoff Faces (多変量データを鼻の長さや口の曲率を特徴とした顔の絵で表現)
- 8 Star Plots (反応の程度に比例した長さの線で放射状に各変数を図示)
- 9 Inliers (分布の平均に近すぎるデータの検出)
- 10 Digit Preference Checks (数字選好：頻発する数値や下一桁の数値)
- 11 Date Checking (休日等の測定)
- 12 Correlation-based Method (アンケートの各質問項目間の相関)

**Reference**

9. O'Kelly M. Using statistical techniques to detect fraud: a test case. Pharm Stat 2004; 3: 237–246.
10. Pogue JM, Devereaux P, Thorlund K, et al. Central statistical monitoring: detecting fraud in clinical trials. Clin Trials 2013; 10(2): 225–235.
11. Taylor RN, McEntegart DJ, Stillman EC, et al. Statistical techniques to detect fraud and other data irregularities in clinical questionnaire data. Drug Inf J 2002; 36: 115–125.

キーワード「fraud」「clinical」の検索にて得られた文献 3 報から抽出した分析方法を列挙し、参考とした文献を提示する。

**【対象から Fraud を検出するための分析手法】**

- 13 Unsupervised approach using mixed-effects statistical models (混合効果モデルを使用した教師なしアプローチ)
- 14 Descriptive statistics and different data visualization techniques (箱ひげ図、ヒストグラム、一変量分布表、極値、サブグループの分布図、多変量散布図)
- 15 Pearson correlation analysis between the key variables (パラメータの相関行列)
- 16 Cluster heatmap to identify similar sites or subjects (クラスターヒートマップを用いた類似のデータセットを持つ施設または被験者の特定)

- 17 Digit preference to identify fabricated numbers (数字頻度分析)
- 18 One way ANOVA to compare different groups (一元配置分散分析)
- 19 Chi-square goodness of fit to check a difference in frequency distributions for two or more observations (カイ二乗適合度検定を用いて観測値の度数分布の差を検定)
- 20 Inlier analysis by using mahalanobis distance (マハラノビス距離によるインライアの特定)
- 21 Detection of contamination using Data Inconsistency Score (DIS) (DISによるデータ汚染の特定)

#### Reference

12. de Viron, S., Trotta, L., Schumacher, H. et al. Detection of Fraud in a Clinical Trial Using Unsupervised Statistical Monitoring. *Ther Innov Regul Sci* 56, 130–136 (2022).
13. Afroz MA, Schwarber G, Bhuiyan MAN. Risk-based centralized data monitoring of clinical trials at the time of COVID-19 pandemic. *Contemp Clin Trials*. 2021;104(January):106368.
14. Trotta L, Kabeya Y, Buyse M, et al. Detection of atypical data in multicenter clinical trials using unsupervised statistical monitoring. *Clinical Trials*. 2019;16(5):512-522.

## 5 Fraud Detection 事例

Fraud Detection の文献調査とアンケート結果から得られた Fraud Detection の事例を以下に示す。

### データの重複

標題	対象項目	発見できる Fraud	アクション
•被験者間でのデータの重複	生年月日、身長、体重、年齢、検査項目	医療機関による捏造、重複登録症例、症例の取違い、入力ミス	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR
•施設内での同一組み合わせデータ (血圧、脈拍、体重等)	EDC で入力される検査項目 (臨床検査、バイタルサイン等)	医療機関による捏造、VISIT や症例の取違い、入力ミス	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR
•連続した同値入力	EDC で入力される検査項目 (臨床検査、バイタルサイン等)	医療機関による捏造、VISIT や症例の取違い、入力ミス	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR

### 日付

標題	対象項目	発見できる Fraud	アクション
•VISIT window からの逸脱率	検査日	医療機関による捏造、手順の理解不足、被験者の来院管理不足、日付の入力ミス	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR
Date Checking (休日等の測定)	同意取得日、来院日、検査日	医療機関による捏造、手順外の来院、日付の入力ミス	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR 被験者の来院記録を調べる。

### 数値

標題	対象項目	発見できる Fraud	アクション
Digit Preference Checks (数字選好：頻発する数値や下一桁の数値)	検査項目 (臨床検査、バイタルサイン等)	医療機関による捏造、必要のない四捨五入や切り捨て切	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR

		り上げ、検査機器の精度	検査機器の精度を確認する。
•倍数データ(3で割り切れる、4で割り切れる)	EDCで入力される検査項目(臨床検査、バイタルサイン等)	医療機関による捏造、検査機器の精度	医療機関への問い合わせ、SDV/SDR 検査機器の精度を確認する。

外れ値

標題	対象項目	発見できる Fraud	アクション
Frequency comparison (頻度の比較)	重篤な有害事象、副作用、評価項目の欠測、逸脱の発生など	医療機関による捏造、手順の理解不足	SDV/SDR 手順の理解の確認
Mean comparison (平均値の比較)	検査項目(臨床検査、バイタルサイン等、1症例あたりの有害事象数、併用薬数等)	医療機関による捏造、手順の理解不足	SDV/SDR 手順の理解の確認
Variance comparison (分散の比較)	検査項目(臨床検査、バイタルサイン等、1症例あたりの有害事象数、併用薬数等)	医療機関による捏造、手順の理解不足	SDV/SDR 手順の理解の確認
Outcome probability (ポワソン分布を利用した Outcome Rate の比較)	有害事象、副作用、評価項目の欠測、逸脱の発生、イベントなど	医療機関による捏造、手順の理解不足	SDV/SDR 手順の理解の確認
Inliers (分布の平均に近すぎるデータの検出)	検査項目(臨床検査、バイタルサイン等)	医療機関による捏造が行われると、分散の平均に近い値となる、手順の理解不足	SDV/SDR 手順の理解の確認
Inlier analysis by using mahalanobis distance (マハラノビス距離によるインライアの特定)	検査項目(臨床検査、バイタルサイン等)	手順の理解不足、入力ミス、検査の異常	SDV/SDR 手順の理解の確認
Detection of contamination using Data Inconsistency Score (DIS) (DISによるデータ汚染の特定)	すべての項目または注目している項目	医療機関による捏造、手順の理解不足	SDV/SDR 手順の理解の確認

項目間の相関

標題	対象項目	発見できる Fraud	アクション
Descriptive statistics and different data visualization techniques (箱ひげ図、ヒストグラム、一変量分布表、極値、サブグループの分布図、多変量散布図)	すべての項目または注目している項目	医療機関・被験者による捏造、(相関が知られている質問項目に相関が無い場合)、入力ミス、被験者や VISIT の取違い SDV/SDR	手順の理解の確認
Pearson correlation analysis between the key variables (パラメータの相関行列)	すべての項目または注目している項目	医療機関・被験者による捏造、(相関が知られている質問項目に相関が無い場合)、入力ミス、被験者や VISIT の取違い SDV/SDR	手順の理解の確認

\*代表的な事例を示した



## 6 おわりに

本報告書では、**Fraud Detection** に焦点を当て、2019 年度に実施した前回の調査から FD の実施状況がどのように変化しているかを調査した。第 2 章では、製薬会社に対して実施したセントラルモニタリング及び FD に関するアンケート結果を示した。セントラルモニタリングの実施状況としては、セントラルモニタリングを実施中の企業がアンケートに回答した企業の中で約 68%、そのうち実施した試験数が 5 試験未満の企業は 46%であった一方、10 試験以上の製薬企業が約 27%存在した。セントラルモニタリングの実施体制については、多くの企業が社内でセントラルモニタリング体制を構築しており、構成メンバーとしては DM が 93%であった。RI をすべての試験で設定している企業は 40%であり、1 試験に設定する項目数は 20 個以下が 87%であった。FD を行う項目を設定している企業は、セントラルモニタリングを実施している企業のうち 6 社、20%であった。そのうち実施部門としてはセントラルモニタリング同様、DM と回答した企業が最も多く 67%であった。コロナ禍による施設訪問の制限もあり、リモートでのモニタリングが進んでいる一方で、セントラルモニタリング及び FD の実施状況には、前回調査と比べて大きな変化は見られなかった。

FD を設定している項目としては数値として入手するデータ（日付、検査値など）のほか有害事象の発現状況といったものもあった。また、検出方法としては「RBM ツールの利用」、「数値の確認」等であった。事例が少数であることから、具体的な手法の表示や集計を行わなかった。FD 項目の設定に対して有効であったかの調査では、「はい」と「いいえ」の回答が同程度であり、有効と感じている会社がある一方で、そうではない会社も一定数いる状況であった。その理由として、FD により不正が検出されなかったというコメントもあった。FD により不正が検出されず、有用性に疑問をもつ会社もあるが、それは治験の透明性や信頼性が担保されていると考えることができる。また、セントラルモニタリングを実施している企業は多いが、FD を実施している企業は少なかった。これは FD の必要性が周知されていないことや FD の手法に関する情報が少ないことが理由ではないかと考察される。FD 導入にはコストの面などのハードルが存在するが、不正が明らかになった場合には、データの修正にとどまらず、申請データの再集計、場合によっては申請取り下げにつながり、企業イメージの低下などリスクを伴うことから FD を実施する意義は大きいと考える。

第 3 章では、CRO に対して製薬企業と同様の調査を実施した。回答いただいた会社が 9 社と少数であったため、集計は行わなかった。セントラルモニタリングの実施状況としては、セントラルモニタリングを実施中の企業は 5 社、そのうち実施した試験数が複数の企業は 4 社であった。CM の専門組織があると回答した会社は 3 社であり、構成メンバーとしてはすべての会社で DM がいると回答していた。メンバーの体制は製薬企業とほぼ同様であった。RI をすべての試験で設定している会社は 2 社であり、1 試験に設定する項目数は 10~20 個が 4 社であった。FD を行う項目を設定している会社は 3 社であった。FD を設定している項目としては製薬企業と同様、数値として入手するデータがあげられていた。FD 項目の設

定に対して有効であったかの調査では、製薬企業とは異なりすべての会社が「はい」と回答した。

第4章では、FDに関する文献調査結果をまとめた。前回調査以降に登録された6報で提案されているFraudを検出するための手法を提示した。前回と比べて特徴のある手法は見られなかった。

第5章では、FD事例を示した。事例には、数値データにおけるグラフ作成や平均値の算出などによる外れ値の検出、データ重複の確認など、第2章のアンケート結果ですすでに取り入れられている手法もあった。特別なソフトがなくても実施可能なものも多く、取り組みやすい手法から始めてみてはどうだろうか。また、FDの手法をセントラルモニタリングの手法の一つとして取り入れることでFDの普及・浸透につながると我々は考えている。

いまだに臨床研究やデータベースにおけるデータ捏造、研究不正はあとを絶たず、日本の医療データの信頼性を揺るがしかねない状況である。我々の調査が示す事実は、このような危機的状況に対していまだ多くの製薬企業、CROが危機感を持って対峙していない、対峙できる体制を整えていないということであり、各社での早急の対応が求められると言える。引き続き、製薬協などの業界団体による継続的な啓蒙活動が必要である。

アンケートにご協力いただいた製薬協データサイエンス部会加盟会社及び日本CRO協会加盟会社各社には改めてこの場をお借りして感謝申し上げます。この報告書が治験におけるFraud Detection導入の参考になれば幸いである。