

[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

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

2019年度データサイエンス部会 TF3 セントラルモニタリング

データサイエンス部会 [TF3：セントラルモニタリング]

資料作成者

興和株式会社	藤澤 健司 (リーダー)
帝人ファーマ株式会社	安住 宗一郎
バイエル薬品株式会社	寺田 智美
キッセイ薬品工業株式会社	札辻 徹
丸石製薬株式会社	平岡 毅彦
杏林製薬株式会社	浅野 恵
ゼリア新薬工業株式会社	大塚 晶仁
日本新薬株式会社	火原 光裕
鳥居薬品株式会社	洪澤 絵美
日本化薬株式会社	天野 毅之
持田製薬株式会社	渡部 徹也
大鵬薬品工業株式会社	山田 延子
科研製薬株式会社	高橋 直哉
協和発酵キリン株式会社	豊田 喬功 (～2019年6月)
協和キリン株式会社	(2019年7月～)
大正製薬株式会社	新川 尚史

グラクソ・スミスクライン株式会社 内海 啓介(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 ファイザー株式会社 小宮山 靖

担当

副部長 グラクソ・スミスクライン株式会社 内海 啓介

副部長 エーザイ株式会社 酒井 弘憲

推進委員 中外製薬株式会社 淡路 直人

推進委員 小野薬品株式会社 石橋 寿子

上述の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 日吉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
1.1 セントラルモニタリング	6
1.2 Fraud Detection	7
2. セントラルモニタリングに関する調査	11
2.1 導入	11
2.2 アンケート調査結果のまとめ	11
2.2.1 調査目的	11
2.2.2 調査対象	11
2.2.3 調査期間	11
2.2.4 調査内容	11
2.2.5 調査方法	12
2.2.6 調査結果（背景情報）	12
2.2.7 調査結果（その他）	17
2.3 Risk Indicator に関するアンケート調査結果のまとめ（詳細）	18
2.3.1 調査内容	18
2.3.2 調査結果（Risk Indicator 項目名）	19
2.3.3 調査結果（当該 Risk Indicator で評価するリスク）	23
2.3.4 調査結果（算出方法）	23
2.3.5 調査結果（評価対象期間）	24
2.3.6 調査結果（閾値の設定，試験途中での変更（可/不可））	24
2.3.7 調査結果（試験ごとの適用の有無）	24
2.3.8 調査結果（本項目を設定して有効でしたか？）	25
2.4 Risk Indicator に関する文献調査結果のまとめ	25
2.4.1 調査方法の概要	25
2.4.2 調査結果（Risk Indicator 項目名）	25
2.4.3 文献特有で得られた情報	28
3 Fraud Detection に関する調査	29
3.1 Fraud Detection に関するアンケート調査結果の概要	29
3.2 Fraud Detection に関するアンケート調査結果のまとめ（詳細）	29
3.2.1 調査内容	29
3.2.2 調査結果（Fraud Detection について）	29
3.2.3 調査結果（Fraud Detection 項目，Fraud Detection の具体的手法）	30
3.2.4 調査結果（不正（Fraud）を疑うカットオフ値）	31
3.2.5 調査結果（試験毎の適用の有無）	31

3.2.6 調査結果（本項目を設定して有効でしたか？）	31
3.3 Fraud Detection に関する文献調査結果のまとめ	31
3.3.1 調査内容	31
3.3.2 調査結果（Fraud Detection 項目）	31
4 各システムの紹介，及び CRO 各社の取り組み	35
4.1 各システムの紹介	35
4.1.1 広範囲なシステム	35
4.1.2 可視化システム	42
4.2 CRO 各社の取り組み	42
5. おわりに	60

略語

AE Adverse Event 有害事象

CAPA Corrective Action/Preventive Action 是正措置／予防措置

CI Continual Improvement 継続的改善

CM Central Monitoring

CQA Critical Quality Attribute 重要品質特性

CRA Clinical Research Associate 臨床開発モニター

CSM Central statistical monitoring

CTQ Critical To Quality

CTTI Clinical Trial Transformation Initiative

DP Data Point

DBL Data Base Lock

EDC Electronic Data Capture

FD Fraud Detection 不正検出

FMEA Failure Mode and Effect Analysis 故障モード影響解析

ICH International Council for Harmonization

ICH E8

GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL
TRIALS

ICH-E6 Guideline for Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施基準

IQRMP Integrated Quality and Risk Management Plan

ISO International Standardization Organization 国際標準化機構

KRI Key Risk Indicator

QbD Quality by Design

QMS Quality Management System 品質マネジメントシステム

QTL Quality Tolerance Limit 品質許容限界

QTPP Quality Target Product Profile 目標製品品質プロファイル

RACT Risk Assessment and Categorization Tool

RBA Risk Based Approach

RBM Risk-Based Approach to Monitoring

RCA Root Cause Analysis 根本原因解析

RI Risk Indicators

RPN Risk Priority Number

SOP Standard Operating Procedure 標準業務手順書

1. はじめに

ICH E6 (R2)が本邦でも 2019 年 7 月 5 日に Step5 になり、厚生労働省・生活衛生局 医薬品審査管理課より以下のガイダンス類^{1) 2) 3)}が発出され国内規制への取入れが完了した。これにより、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。

- ・ 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について¹⁾
- ・ 治験における品質マネジメントに関する基本的な考え方について²⁾
- ・ リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について³⁾

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、2018 年 7 月に「臨床試験における QMS の実装に向けた実践的な取り組み ～ケーススタディを用いた品質管理ツールの現場での活用事例～」を公開し、実務担当者に向けた臨床試験への QMS 実装のための具体的プロセスを報告した。この成果物では、特定のシステムに頼らない QMS 実装のためのプロセスを提言し大きな反響があった。

その一方で、どのように Risk Indicator を定め、具体的に既存のテクノロジーを活用してリスクを監視し、リスクに基づくモニタリング (Risk Based Monitoring: RBM) を進めていけばよいか模索しているケースも多く、より具体的な事例のシェアが求められている。RBM では事前に予測されたリスクを監視する手法として KRI や QTLs があるが、予測外のリスクを監視する手法として統計手法を駆使したモニタリング (Central statistical monitoring : CSM) がある。この CSM の手法を一部活用することで不正検出 (Fraud Detection) の実施も可能となり、リスク監視のシステムは研究不正検出への活用にも期待されている。

このため、本書では臨床試験のリスク監視を担う、セントラルモニタリングの手法、研究不正を監視するための Fraud Detection の手法に関し、実施状況の調査を目的とした、製薬協データサイエンス部会加盟会社へのアンケート、及び公表論文の文献調査を行った。その結果から、詳細な設定事例として Risk Indicator やその閾値 (Thresholds)、Fraud Detection について各社の現時点での実施状況や文献の公表状況を紹介する。

また、RBM を実施する上で、治験進捗状況やリスクコントロール状況を監視可能とするさまざまなシステムが分析ソフトウェアベンダーにより近年開発されている。さらにそのようなシステムをもとに、RBM の実施をサポートするモニタリング CRO による受託サービスが充実してきている。このため、日本 CRO 協会等にご協力を頂き、CRO 数社及び紹介いただいたベンダー数社に情報提供を依頼し、協力していただいた企業より聞き取り調査した各種システム・サービスの特徴を紹介する。

本書が各社の実践する RBM をより洗練させ、臨床 QMS 実装による品質向上の一助に成

れば幸いである。

1.1 セントラルモニタリング

モニタリングは、試験開始から終了に至る一連のプロセスの中で、試験が治験実施計画書や各種規制要件等に則って安全かつ倫理的に実施されていることを確認し、またデータが正確に記録・報告されていることを確認するための品質管理活動である⁴⁾。2011年のFDA⁵⁾(2013年に正規版発出)ドラフトガイダンス発出以降、モニタリングはサイトモニタリングとセントラルモニタリングの二つに大別されて論じられるようになった(図1)。サイトモニタリングが個々の施設を対象にオンサイト(実施施設内)あるいはオフサイト(実施施設外)で原資料の閲覧や各施設のプロセスの適切性確認を行うのに対し、セントラルモニタリングでは、実施施設以外の場所で、データマネジメント、統計、CRAなどの適切な専門知識を有し、教育を受けた担当者により、EDCなどで収集された臨床試験データ、システムの監査証跡、そのほか利用可能なあらゆる情報を用いて、治験参加国間や施設間、同一施設内のデータ比較を行うことにより、治験のさまざまなリスクを定期的に評価し、リスクマネジメント、及びコントロールを行う⁶⁾。

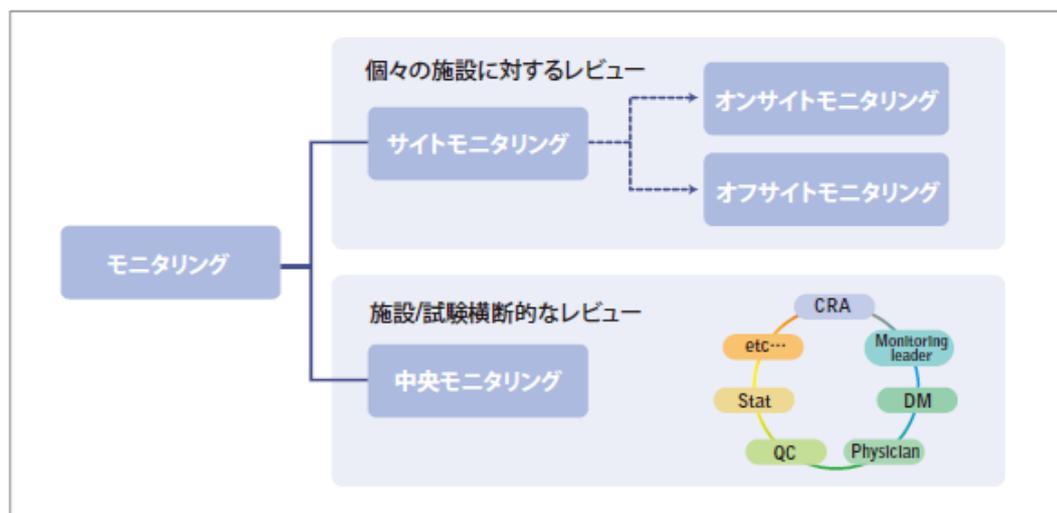


図1. モニタリングとは Ref. リスクに基づくモニタリング(RBM)の導入上の課題と留意点②(小宮山)より転載

近年、FDA、EMA⁷⁾、及び本邦から発出されたガイダンス等では、治験の目的に照らしたデータの重要性や被験者の安全性確保の観点で、治験の品質に及ぼす影響を評価し、それらのリスクに基づいてモニタリングを実施することが推奨されている。このRBMにおいては、臨床試験の参加者の安全性確保、臨床試験の信頼性、GCPや治験実施計画書の遵守の観点から特定されるリスクにフォーカスする。治験開始の初期(準備)段階に当該治験の重要なデータとプロセスを特定し、それらのデータ及びプロセスに影響を与えるリスクを把握し、重みづけを行う。セントラルモニタリングは、RBMにおいてサイトモニタリングを補完し、

これらの特定されたリスクと、その重みに応じて、**Risk Indicators** と閾値を設定し、これに基づき施設横断的なモニタリング評価を実施することにより、サイトモニタリングの範囲及び（又は）頻度の削減を可能にする。

ICH E6(R2)¹⁾及び前述したガイダンス³⁾では、セントラルモニタリングで実施する内容として以下が提起されており、治験参加施設間で、各指標の傾向や外れ値などを多角的に評価し、治験全体の質を管理することが目的のひとつとなる。

- (a) データの欠測、不整合及び外れ値、事前に予測されていた以上のデータのばらつきがないこと並びに治験実施計画書からの逸脱の特定
- (b) 実施医療機関内及び施設間におけるデータの範囲、一貫性及び変動等、データの傾向の検討
- (c) 実施医療機関内又は施設間におけるデータ収集及び報告の体系的又は重大な過誤、データ操作の疑い若しくはデータの完全性の問題を示す可能性の評価
- (d) 実施医療機関の特性及び性能の指標の分析
- (e) オンサイトモニタリング実施対象の実施医療機関、及び（又は）プロセスの選択

セントラルモニタリングで用いる **Risk Indicator** や閾値の参考事例は、TransCelerate のウェブサイトにて **Risk Based Monitoring Working Group** の成果物「**Risk Indicator Library**」が公開されている⁸⁾。

これは、TransCelerate 会員企業を対象に **Risk Based Monitoring** 実施にあたって使用中あるいは計画中の **RI** を収集・編集したものであり、現在 100 を超える **Risk Indicator** が掲載されている。この **Risk Indicator Library** は、一般的な **Risk Indicator** を知る上では有用であるものの、目的のリスクを監視するために最適なものは何か、**Risk Indicator** の設定数はどの程度が妥当なのか、閾値はどの程度とするのが適切なのか等、実践にあたっての課題は多い。

1.2 Fraud Detection

2020年7月4日に **New England Journal of Medicine**, **Lancet** で相次いで論文撤回が行われた。Covid-19にかかわるデータベースを利用した研究である。これらの論文で利用されたシカゴの **Surgisphere** 社のデータベースでデータねつ造の疑いが指摘され論文撤回に追い込まれた。各社にメディカルアフェアーズ部門が設置されるきっかけとなったディオバン事件も記憶に新しいところである。このようなデータ不正を、データの特性からセントラルモニタリングで検出することはできないのであろうか。

本成果物では、データの意図的なねつ造、改ざんを「**Fraud** (不正)」と定義し、不正を検出する手段「不正検出 (**Fraud Detection**)」を紹介する。

臨床試験での不正は、不注意によるデータエラーや質の悪い試験結果と明確に区別することが難しい。しかしながら、例えば、症例集積のための数値操作による適格基準への適合化、繰り返し測定データの欠測に対する前回調査時のデータを用いた補完（患者日誌

など), 計画からの逸脱隠蔽のための採血・服薬時間の改ざんなどは「意図的」である可能性がある。

また, アカデミアの取組みとしては, **International Society for Clinical Biostatistics (ISCB)** の小委員会による, 不正についての報告書が 1999 年に **Statistics in Medicine** に掲載されている。⁹⁾

これは 20 年前の報告書であるが, すでに臨床試験における不正に対する統計的アプローチが検討されており, 不正は治験実施計画書及び症例報告書の設計の工夫や試験データを用いた統計的手法による検出で大部分が防止できると報告されている。

臨床試験のデータ不正は, 以下のようなパターンが考えられる。これらの検出には, 散布図・相関図等の図示や統計を用いた方法が効果的である。

【日付】

日付の不整合, 分布 (ランダム化不履行, 日曜・休日の受診, 特定の日にち・曜日等)

【変数】

通常ではないデータパターン (末尾数値選好: 0 や 5 などに収束しやすい傾向, 異常値の多寡, データの偏り, 異常なピーク等)

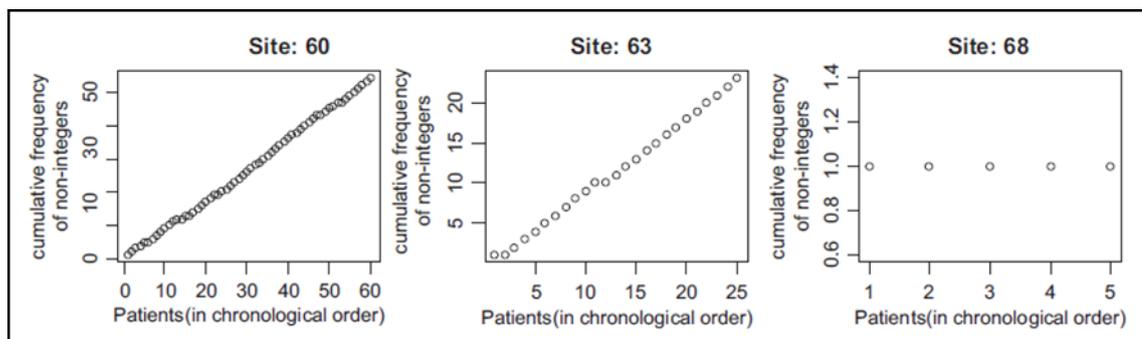


図 2. 末尾数値選好のチェック事例(Kirkwood¹⁰⁾ を改変)

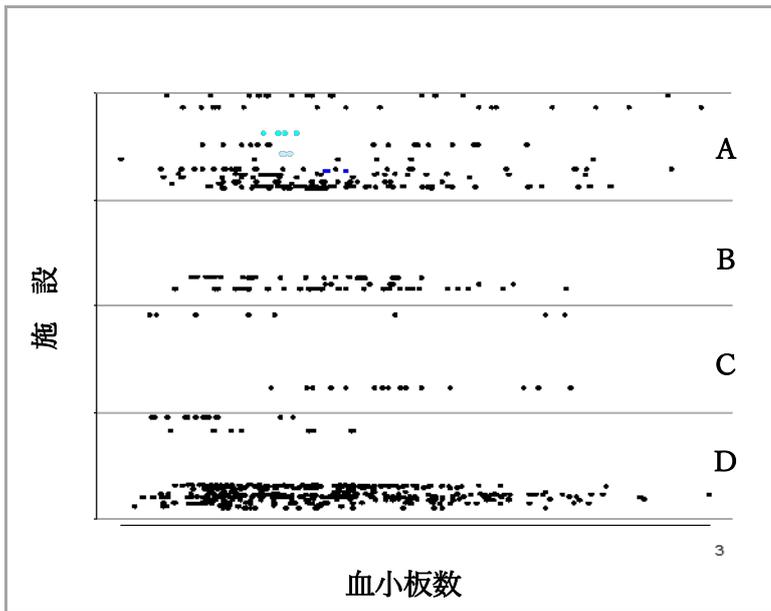


図 3. 施設レベルでのデータのばらつき事例 (Kirkwood を改変)

施設 A の 3 人の被験者の経時的測定値 (緑, 薄緑, 青のプロットで表示) が明らかに他の被験者のデータよりもばらつきが小さくデータ捏造が疑われる

【複数の変数】

データ間の相関 (関連するデータの異常な相関構造), 繰り返し測定値の被験者内ばらつき (ばらつき小は不正の疑い: データ挿入・補完・複製)

施設 A 全被験者

施設 A データ捏造の疑いのある数名の被験者

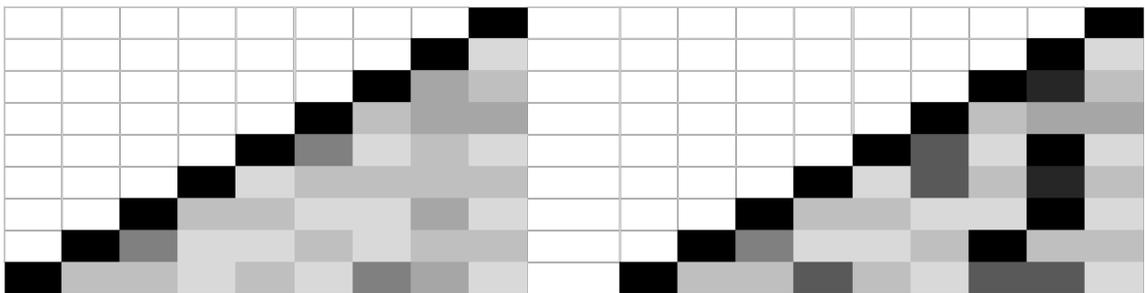


図 4. 相関構造のチェック事例

施設 A と他の施設を比べるといずれも左図と同様なプロファイルを示しているにもかかわらず, 施設 A の一部の被験者を取り出してみる (右図) と, 明らかに当該施設の全被験者でみたときと相関構造が異なっている事例 (Kirkwood を改変)

このように、セントラルモニタリングの手法は、前述したガイダンス³⁾にある「データ操作の疑い」の評価も可能となり、データ収集及び報告の過誤の検出とともに不正の検出にも役立てることができる。

これまで、臨床試験における不正は、担当 CRA により個々の施設のサイトモニタリングの中でその他のエラーと同様に検出されてきた。しかしながら、目視かつ施設・被験者単位で実施するオンサイトモニタリングは担当 CRA の能力・経験によるところが大きく、恣意的に操作されたものをエラーとして検出することには限界があった。横断的かつ客観的なデータ評価を行う、セントラルモニタリングは、サイトモニタリングを補完するものであるが、不正検出の手法を用いることにより今後さらに重要性が増していくことが期待される。FDA⁵⁾や EMA⁷⁾のガイダンスにもあるように、サイトモニタリングとセントラルモニタリングは互いに車の両輪のように相互に補完し合うものである。

1 章 Reference

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について. 令和元年 7 月 5 日. 薬生薬審発 0705 第 3 号
2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について. 令和元年 7 月 5 日. 薬生薬審発 0705 第 5 号
3. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. リスクに基づくモニタリングに関する基本的考え方について. 令和元年 7 月 5 日. 薬生薬審発 0705 第 7 号
4. JCTN. (2015). 中央モニタリングに関する共通ガイドライン.
5. FDA. (2013). Oversight of Clinical Investigations A Risk-Based Approach to Monitoring; Guidance for Industry.
6. 根岸 孝博, 古野 和城, 黒瀬 陽子, 篠田 光孝, 杉浦 友雅, 高橋 寛明, 高橋 博子, 村岡 了一. リスクに基づくモニタリング (RBM) の導入上の課題と留意点. 製薬協ニューズレター No.167, 2015 年 5 月
7. EMA. (2013). Reflection paper on risk based quality management in clinical trials.
8. TCBI. (2015). Risk Indicator Library.
9. 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
10. Amy A Kirkwood, Trevor Cox and Allan Hackshaw, Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials, *Clinical Trials* 2013; 10: 783–806

2. セントラルモニタリングに関する調査

2.1 導入

本 TF ではセントラルモニタリング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調査及びセントラルモニタリングを用いた臨床試験の文献調査により、セントラルモニタリングの手法及び汎用されている Risk Indicator を調査した。以下に、調査結果を報告する。なお、アンケート調査及び文献調査では Fraud Detection についても合わせて調査しているが、その詳細は3項で報告する。

2.2 アンケート調査結果のまとめ

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 Fraud Detection 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） 62 社

2.2.3 調査期間

2020年2月12日～3月3日

2.2.4 調査内容

表 1 にアンケート設問の概要とその回答結果をまとめた項を示した。これらの設問を始めとし、各項目内にて内容などの事項を併せて調査した。また、B と C では Risk Indicator や Fraud Detection として設定した項目に関する算出方法などの詳細を調査した。その他、D では A, B, C 以外の取り組みや今後の課題についても自由記載として調査した。

表 1 アンケート設問の概要

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。	2.2.6 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？	2.2.6 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。)	2.2.6 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？	2.2.6 項
A-4-2	上記の構成メンバーを教えてください。	2.2.6 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	2.2.6 項

	ように決めていますか？	
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？	2.2.6 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？	2.2.6 項
A-8	Risk Indicator と併せて、Fraud Detection を行う項目を設定していますか？	3 項
B	Risk Indicator の設定について詳細	2.3 項
C	Fraud Detection について詳細	3 項
D	その他	
D-1	データの可視化や RBM ツールとして使用しているソフトウェア等がありましたら教えてください。	2.2.7 項
D-2	Quality Tolerance Limits (QTLs) を設定していますか？	2.2.7 項
D-3	セントラルモニタリングを実施するうえで参考にしているサイトや論文があれば教えてください。	2.2.7 項
D-4	セントラルモニタリングを検討・実施するうえで気になる点、困っている点などあれば教えてください。	2.2.7 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。

2.2.6 調査結果（背景情報）

アンケートの結果、表 2 で示した通り、内資系製薬企業 36 社、外資系製薬企業 9 社から回答が得られた。回答率は 73% (45/62 社) であった。

表 2 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	36	80
外資	9	20
サマリー	45	100

・ 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 5、図 6 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）」と回答した製薬企業は全体では 69% (31/45 社)、うち内資系は 64% (23/36 社)、外資系は 89% (8/9 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）」と回答した製薬企業のうち、実施した試験数が5試験未満の製薬企業は71%（22/31社）であり、半数以上を占めた。10試験以上の製薬企業が19%（6/31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。

以後、「実施中（パイロット試験実施中を含む）」と回答した製薬企業31社の調査結果を論述する。

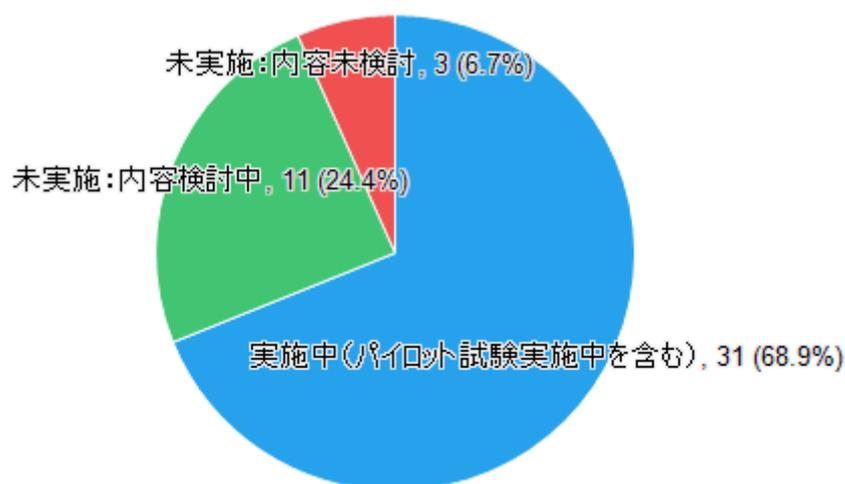


図5 アンケート設問 A-2「貴社ではセントラルモニタリングを実施していますか？」の回答

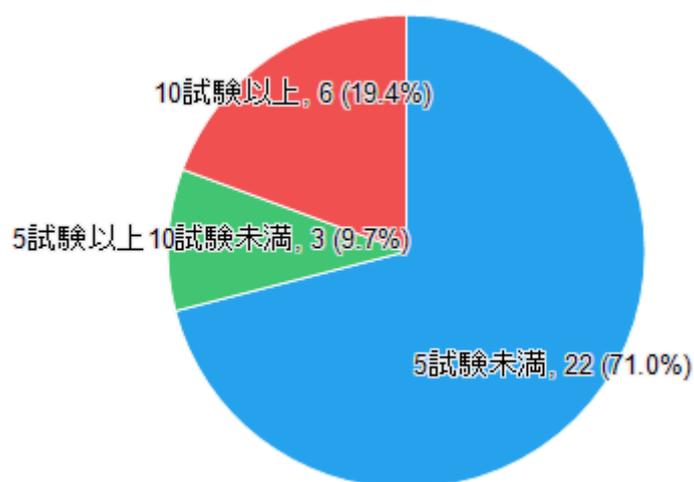


図6 アンケート設問 A-3「国内でセントラルモニタリングを実施した試験数を教えてください。(パイロット試験を含む。)」の回答

・ 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3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約半数を占め、52%（16/31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39%（12/31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3 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？	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	16	52
CROにアウトソースしている	12	39
専門組織がある	8	26
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	7	23
その他	3	10

* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬企業31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4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87%（27/31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4 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。	N	件数%*
DM	27	87
開発モニター	19	61
開発リーダー	18	58
統計解析	17	55
その他	13	42
QC	9	29
ファーマコビジランス	2	6
メディカルドクター	2	6

* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬企業31社に対する割合

- ・ 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 5 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 45%（14/31 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。

表 5 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）	14	45
試験の相	7	23
その他	7	23
実施医療機関数	5	16
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
1 施設あたりの症例数	4	13
試験期間	2	6

* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬企業 31 社に対する割合

- ・ Risk Indicator の設定

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 7 に示した。20 個以下と回答した製薬会社が 68%（21/31 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であると回答した製薬会社が 94%（29/31 社）であった（表 6）。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 35%（11/29 社）で最も多かった（表 7）。なお、詳細な Risk Indicator は 2.3 項に記載する。

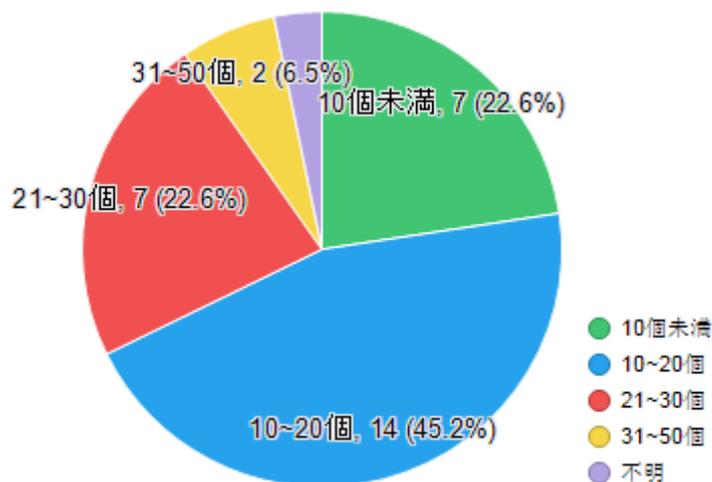


図7 アンケート設問 A-6 「現在、1 試験に設定する Risk Indicator の項目数は約何個ですか？」の回答

表6 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	29	94
標準業務手順書 (別紙含む)	2	6
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企業 31 社に対する割合

表7 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	11	35
モニタリング計画書	3	10
Integrated Data Review Plan	2	6
KRI library	2	6
中央モニタリング手順、及びリスク評価手順書、Risk Indicator 仕様書	1	3
Integrated Quality and Risk Management Plan (IQRMP)	1	3
Key Risk Indicator Management Plan	1	3
KRI	1	3
Risk Assessment and Categorization Tool (RACT)及び KRI 定義書	1	3
RBM Plan	1	3
RACT	1	3

Risk Indicator 仕様書	1	3
リスクレビュー計画書	1	3
リスク指標一覧	1	3
検討中	1	3

* セントラルモニタリングを実施中と回答した製薬企業 31 社に対する割合

2.2.7 調査結果（その他）

データの可視化や RBM ツールとして使用しているソフトウェア等を調査した結果を、表 8 に示した。TIBCO Spotfire (以降 Spotfire とする) と回答した製薬会社が最も多く、42% (19/45 社) であった。また、その他市販のソフトウェアとしては SAS, Xcellerate との回答があった。

表 8 アンケート設問 D-1 の回答

D-1 データの可視化や RBM ツールとして使用しているソフトウェア等がありましたら教えてください。	N	件数%*
Spotfire	19	42
SAS VA	3	7
Tableau	3	7
その他市販のソフトウェア	3	7
特に使用していない (Excel 等の汎用ソフトのみ使用)	3	7
Cluepoints	2	4
Medidata CSA	2	4
Oracle CDA	2	4
JMP Clinical	1	2
自社で作成したソフトウェア	1	2

* アンケートに回答いただいた製薬企業 45 社に対する割合

QTL の設定状況について調査した結果を、図 8 に示した。「はい」と回答した製薬会社は 27% (12/45 社) であった。2019 年 7 月 5 日発出の「治験における品質マネジメントに関する基本的考え方について」に QTL の記載があるものの、その設定割合が低い理由のひとつとして、本アンケートを実施した時点では QTL の具体的な設定方法やその内容の妥当性などについて社内のコンセンサスや業界全体での取り組みが定かではない部分があったためと推察した。なお、QTL の具体的な事例は、別添参照のこと。

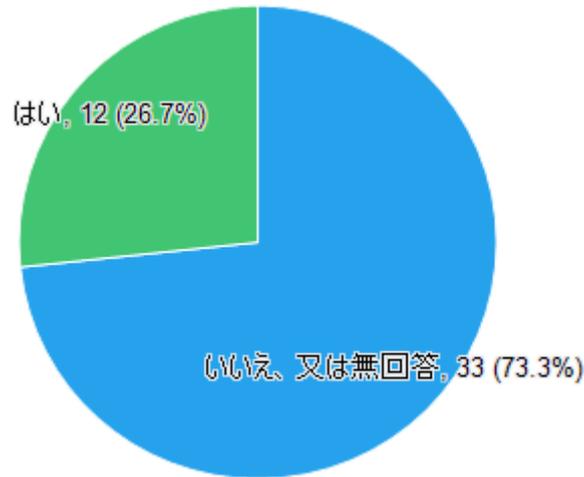


図 8 アンケート設問 D-2 「Quality Tolerance Limits (QTLs) を設定していますか？」の回答

また、アンケート設問 D-3, D-4 の結果として、セントラルモニタリングを検討・実施する上で各社が参考にしているサイトや論文、気になる点・困っている点などの詳細は、別添参照のこと。

2.3 Risk Indicator に関するアンケート調査結果のまとめ（詳細）

2.3.1 調査内容

2.2.4 項 表 1 のうち「B. Risk Indicator」について、Risk Indicator ごとに以下内容を調査した。

表 9 アンケート設問 B : 「Risk Indicator の設定について」の調査項目

Risk Indicator 項目名		
当該 Risk Indicator で評価するリスク		1.試験結果の信頼性
		2.被験者の安全性
		3.規制要件
		4.その他：具体的に記載下さい
評価する変数	算出方法	以下から選択して下さい 1. 件数・例数・日数 2. 全体に対する割合 3. 1 と 2 両方
		2.を選択した場合： サンプル数の調整(重み付け等)の有/無
		その他：具体的に記載下さい
	評価対象期間	以下から選択して下さい 1.試験開始から全期間

		2.前回評価時以降の期間 3.直近 () 週間 4.複数の評価期間 (1と2, 2と3など)
		3.を選択した場合, 具体的数値を入力下さい
リスク評価の閾値	閾値の設定	以下から選択して下さい 1. 統計的な根拠を基に設定 2. 実施経験を基に設定 3. 1と2両方 4. 設定していない
		その他がある場合, 具体的に記載下さい
	試験途中での変更 (可/不可)	
試験ごとの適用の有無	1.どの試験でも適用	
	2.試験期間: ()週間以上	
	3.試験の相: I / II / III / IV	
	4.試験の性質: DBT/オープン/不問	
	5.施設数: ()施設以上	
	6.症例数: ()例以上	
	7.その他: 具体的に記載下さい	
本項目を設定して有効でしたか?	本項目を設定して有用でしたか?	
	コメント	

なおアンケート形式 (Excel 入力フォームでのアンケート回答依頼となり, システムにて入力不整合のチェックができない状況であった) の都合により, 得られた回答で多少の不整合が生じてしまった部分もあるが, 以降の項では情報整備や削除はせずにそのまま集計に用いた。

2.3.2 調査結果 (Risk Indicator 項目名)

「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)」と回答した製薬企業 31 社, また「未実施: 内容検討中」だが Risk Indicator 調査への回答があった 1 社を含め, 計 402 件/32 社の Risk Indicator 設定情報が得られた。

Risk Indicator 項目名のアンケート記載用語は各社各様であったため, 集計のために TransCelerate RBM Risk Indicator Library をコーディング辞書として利用し, 大項目「Category」, 中項目「Sub-Category」, 小項目「Risk Indicator」をコーディング情報として各 Risk Indicator をコーディングした。小項目のコーディングが出来なかった Risk Indicator は, 「Category」

「Sub-Category」は最も近いものを割り当て、「Risk Indicator」は「Other(アンケート記載用語)」とした。

以下に、コーディング後に大項目・中項目・小項目の各レベルで集計した表を示す。併せて、大項目・中項目・小項目の各レベルで回答企業数を集計した表を示す。

大項目レベル・回答企業数の集計より、「Data quality」「Issue Management」「Safety」「Subject Recruitment and Discontinuation」については7割以上の企業が Risk Indicator を設定していた。またこの4カテゴリに含まれる Risk Indicator 項目数は、いずれも50件以上であった。

[Risk Indicator 項目名 大項目での集計]

Category	件数
Data Quality	146
Safety	81
Issue Management	76
Subject Recruitment and Discontinuation	51
CRA/On-site Workload	19
Essential Documents	15
Investigational Product	8
Staffing, Facilities and Supplies	6

[Risk Indicator 項目名 中項目での集計]

Category	Sub-Category	件数
Data Quality	CRF Completion	59
	Discrepancy Management	46
	Data Trends	37
	Patient Compliance	3
	Principal Investigator Oversight	1
Safety	Adverse Events	51
	Serious Adverse Events	14
	Study Drug Discontinuation	9
	Lab Data	7
Issue Management	Protocol Compliance	56
	Site Compliance	20
Subject Recruitment and Discontinuation	Subject Discontinuation	23
	Enrollment	14
	Screen Failures	14

Category	Sub-Category	件数
CRA/On-site Workload	CRF Review	10
	CRA Compliance	9
Essential Documents	CRA Compliance	8
	Site Compliance	6
	Study Compliance	1
Investigational Product	Patient Compliance	8
Staffing, Facilities and Supplies	Site/Staff Turnover	5
	Principal Investigator Oversight	1

[Risk Indicator 項目名 小項目での集計]

(成果物本文ではトータル 10 件以上を抜粋。小項目の全集計結果は別添参照。)

Category	Sub-Category	Risk Indicator	件数
Data Quality	CRF Completion	Timeliness of data entry	39
Safety	Adverse Events	AE rate	31
Data Quality	Discrepancy Management	Query rate	23
Subject Recruitment and Discontinuation	Subject Discontinuation	Subject discontinuation rate	22
Data Quality	Data Trends	Query response time (all DP)	21
Issue Management	Protocol Compliance	Volume of protocol deviations	20
Issue Management	Protocol Compliance	Deviation Outliers	19
Safety	Serious Adverse Events	SAE rate	14
Subject Recruitment and Discontinuation	Screen Failures	Screen fail rate	14
Data Quality	Discrepancy Management	Query aging (all DP)	11
Subject Recruitment and Discontinuation	Enrollment	Enrollment rate	10

以下より、大項目・中項目・小項目の各レベルで回答企業数を集計した表を示す。

[Risk Indicator 項目名 大項目での回答企業数集計]

Category	企業数	%
Data Quality	32	100
Issue Management	32	100
Safety	30	94
Subject Recruitment and Discontinuation	23	72
CRA/On-site Workload	11	34
Investigational Product	8	25
Essential Documents	7	22
Staffing, Facilities and Supplies	5	16

[Risk Indicator 項目名 中項目での回答企業数集計]

Category	Sub-Category	企業数	%
Data Quality	CRF Completion	31	97
	Discrepancy Management	27	84
	Data Trends	21	66
	Patient Compliance	3	9
	Principal Investigator Oversight	1	3
Issue Management	Protocol Compliance	32	100
	Site Compliance	12	38
Safety	Adverse Events	29	91
	Serious Adverse Events	12	38
	Study Drug Discontinuation	8	25
	Lab Data	6	19
Subject Recruitment and Discontinuation	Subject Discontinuation	17	53
	Screen Failures	13	41
	Enrollment	8	25
CRA/On-site Workload	CRA Compliance	7	22
	CRF Review	7	22
Investigational Product	Patient Compliance	8	25
Essential Documents	CRA Compliance	5	16
	Site Compliance	3	9
	Study Compliance	1	3
Staffing, Facilities and Supplies	Site/Staff Turnover	4	13
	Principal Investigator Oversight	1	3

[Risk Indicator 項目名 小項目での回答企業数集計]

(成果物本文ではトータル 10 件以上を抜粋。小項目の全集計結果は別添参照。)

Category	Sub-Category	Risk Indicator	企業数	%
Data Quality	CRF Completion	Timeliness of data entry	31	97
Safety	Adverse Events	AE rate	25	78
Data Quality	Discrepancy Management	Query rate	20	63
Data Quality	Data Trends	Query response time (all DP)	19	59
Subject Recruitment and Discontinuation	Subject Discontinuation	Subject discontinuation rate	17	53
Issue Management	Protocol Compliance	Deviation Outliers	16	50
Issue Management	Protocol Compliance	Volume of protocol deviations	16	50
Subject Recruitment and Discontinuation	Screen Failures	Screen fail rate	13	41
Safety	Serious Adverse Events	SAE rate	12	38
Data Quality	Discrepancy Management	Query aging (all DP)	10	31

2.3.3 調査結果（当該 Risk Indicator で評価するリスク）

計 507 件の回答数のうち、「1.試験結果の信頼性」が 259 件（51. %）、「2.被験者の安全性」が 125 件（25%）、「3.規制要件」が 22 件（4%）、「4.その他（その他の内容を記載）」が 98 件（19%）であった（択一選択、複数選択のいずれの回答パターンも有）。なお、「4.その他（その他の内容を記載）」を全 Risk Indicator にて記載し、そのうち「1.試験結果の信頼性」「2.被験者の安全性」「3.規制要件」いずれかに当てはまる場合は併せて選択している回答パターンもあった。いずれも未選択は 3 件（1%）であった。集計結果の詳細は、別添参照のこと。

2.3.4 調査結果（算出方法）

計 402 件の回答数のうち、「1. 件数・例数・日数」が 174 件（43%）、「2. 全体に対する割合」が 104 件（26%）、「3.1 と 2 両方」が 77 件（19%）、「未選択」が 47 件（12%）であった。

「2. 全体に対する割合」を選択した場合のサンプル数の調整(重み付け等)の有/無は、未選択あるいは「無」が多数であり、「有」は2件のみであった。集計結果の詳細は、別添参照のこと。

2.3.5 調査結果（評価対象期間）

計402件の回答数のうち、「1. 試験開始から全期間」が272件（68%）、「2. 前回評価時以降の期間」が84件（21%）、「3. 直近（ ）週間」が13件（3%）、「4. 複数の評価期間」が21件（5%）、未選択が12件（3%）であった。

「3. 直近（ ）週間」「4. 複数の評価期間」を選択した場合の具体的数値（週）は、「8」「12」「30」「60」の回答があった。一部、未入力もあった。集計結果の詳細は、別添参照のこと。

2.3.6 調査結果（閾値の設定、試験途中での変更（可/不可））

計402件の回答数のうち、閾値の設定は、「1. 統計的な根拠を基に設定」が45件（11%）、「2. 実施経験を基に設定」が187件（47%）、「3. 1と2両方」が50件（12%）、「4. 設定していない」が81件（20%）、未選択が39件（10%）であった。選択内容に関わらず、その他具体的な記載（選択肢の補足的内容も含む）は36件あった。

試験途中での変更は、「可」が272件（68%）、「不可」が60件（15%）、未選択が70件（17%）であった。集計結果の詳細は、別添参照のこと。

2.3.7 調査結果（試験ごとの適用の有無）

計402件の回答数のうち、「1. どの試験でも適用」は207件（51%）であった。なお、このうち並行して「2. 試験期間」以降に回答があるパターンもあったが、「2. 試験期間」以降の報告に含めている。また、「1. どの試験でも適用」から「6. 症例数」まで未回答で、「7. その他」に試験ごとに検討といったコメントがあるパターンも多かった。

「2. 試験期間」から「6. 症例数」にいずれか回答が得られたのは103件（26%）であった。分母を103件として、以下に「2. 試験期間」から「6. 症例数」の回答状況を示した。

「2. 試験期間：（ ）週間以上」は、回答数は34件であった。回答内容は「6」「24」「52」「53」であった。

「3. 試験の相」は、「適用_I相」が11件（うち、「1. どの試験でも適用」にも回答しているのが5件）、「適用_II相」が82件、「適用_III相」が93件、「適用_IV相」が39件であった。

「4. 試験の性質」は、「1. DBT」が22件、「3. 不問」が40件であった。

「5. 施設数」は、「2」が11件、「4」が12件、「10」が14件、「30」が16件であった。

「6. 症例数」は、「21」が12件、「30」が10件（＝適用_III相の回答がなかったもの）、「40」が10件、「100」が18件、「300」が4件であった。

集計結果の詳細は、別添参照のこと。

2.3.8 調査結果（本項目を設定して有効でしたか？）

計 402 件の回答数のうち、「はい」が 234 件（58%）、「いいえ」が 19 件（5%）、未選択が 149 件（37%）であった。集計結果の詳細は、別添参照のこと。

2.4 Risk Indicator に関する文献調査結果のまとめ

2.4.1 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 Risk Indicator を調査した。

PubMed を利用し、キーワード「risk indicator」「fraud detection」「central statistical monitoring」「risk based monitoring」「risk based approach」にて検索された 455 報からスタートした（検索時期：2019 年 6 月）。

1 次レビューでは、文献の Abstract をレビューし、含まれているキーワード「risk indicator」「fraud detection」「central statistical monitoring」「risk based monitoring」「risk based approach」の識別、「Risk Indicator」「fraud」「Risk Indicator, fraud の両方」に該当すると判断できればその種別（該当するもの=2 次レビュー対象）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、63 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、Risk Indicator・fraud に関する記載内容をリストアップした。1 次レビューと同様、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、Risk Indicator の調査対象は 15 報、fraud の調査対象は 16 報に絞られた。

15 報から、基本的にはアンケート調査内容に準じ、以下の項目のピックアップを試みた。なお「本項目を設定して有効でしたか？」については、文献から読み取れない情報であり、ピックアップ外とした。

Risk Indicator 項目名

当該 Risk Indicator で評価するリスク

算出方法

評価対象期間

閾値の設定、及び試験途中での変更（可/不可）

試験ごとの適用の有無

2.4.2 調査結果（Risk Indicator 項目名）

2.4.1 の 15 報から Risk Indicator 情報のピックアップを試みたが、具体的な Risk Indicator としては情報が拾えなかった文献や TransCelerate RBM Risk Indicator Library 報告の文献は対象外とした。最終的に、8 報から、71 件の Risk Indicator がピックアップされた。

アンケート調査結果との比較のため、2.3.2 と同様に TransCelerate RBM Risk Indicator

Library をコーディング辞書として利用し、各 Risk Indicator をコーディングした。

以下に、コーディング後に大項目・中項目・小項目の各レベルで集計した表を示す。併せて、大項目・中項目・小項目の各レベルで文献数を集計した表を示す。

大項目レベル・中項目レベルで件数の多いものは、アンケート調査結果と類似した傾向が見られた。

なお「当該 Risk Indicator で評価するリスク」から「試験ごとの適用の有無」の調査については、文献からのピックアップを試みたものの、有益な情報は少なく、本成果物での報告には含めないこととした。

[Risk Indicator 項目名 (文献) 大項目での集計]

Category	件数
Data Quality	29
Issue Management	16
Safety	9
Subject Recruitment and Discontinuation	9
CRA/On-site Workload	6
Staffing, Facilities and Supplies	2

[Risk Indicator 項目名 (文献) 中項目での集計]

Category	Sub-Category	件数
Data Quality	Discrepancy Management	12
	Data Trends	9
	CRF Completion	6
	Adverse Events	1
	Protocol Compliance	1
Issue Management	Site Compliance	10
	Protocol Compliance	6
Safety	Adverse Events	4
	Serious Adverse Events	3
	Study Drug Discontinuation	2
Subject Recruitment And Discontinuation	Subject Discontinuation	4
	Enrollment	3
	Screen Failures	2
CRA/On-site Workload	CRA Compliance	6
Staffing, Facilities and Supplies	Site/Staff Turnover	2

[Risk Indicator 項目名 (文献) 小項目での集計]

(成果物本文ではトータル3件以上を抜粋。小項目の全集計結果は別添参照。)

Category	Sub-Category	Risk Indicator	件数
Data Quality	Discrepancy Management	Query rate	5
CRA/On-site Workload	CRA Compliance	Monitoring visit/activities delays	4
Data Quality	Discrepancy Management	Query count (critical DP)	4
Safety	Adverse Events	AE rate	4
Data Quality	CRF Completion	Timeliness of data entry	3
Issue Management	Site Compliance	Number of informed consent issues	3
Issue Management	Site Compliance	Site Issue Outlier	3
Safety	Serious Adverse Events	SAE rate	3
Subject Recruitment and Discontinuation	Enrollment	Enrollment rate	3
Subject Recruitment and Discontinuation	Subject Discontinuation	Subject discontinuation rate	3

以下より、大項目・中項目・小項目の各レベルで文献数を集計した表を示す。

[Risk Indicator 項目名 (文献) 大項目での文献数集計]

Category	文献数	%
Data Quality	7	88
Issue Management	5	63
Safety	5	63
Subject Recruitment and Discontinuation	4	50
CRA/On-site Workload	1	13
Staffing, Facilities and Supplies	1	13

[Risk Indicator 項目名 (文献) 中項目での文献数集計]

Category	Sub-Category	文献数	%
Data Quality	Data Trends	5	63
	Discrepancy Management	4	50
	CRF Completion	3	38
	Adverse Events	1	13

Category	Sub-Category	文献数	%
	Protocol Compliance	1	13
Issue Management	Site Compliance	4	50
	Protocol Compliance	3	38
Safety	Adverse Events	3	38
	Serious Adverse Events	2	25
	Study Drug Discontinuation	2	25
Subject Recruitment and Discontinuation	Enrollment	3	38
	Subject Discontinuation	3	38
	Screen Failures	2	25
CRA/On-site Workload	CRA Compliance	1	13
Staffing, Facilities and Supplies	Site/Staff Turnover	1	13

[Risk Indicator 項目名 (文献) 小項目での文献数集計]

(成果物本文ではトータル3件以上を抜粋。小項目の全集計結果は別添参照。)

Category	Sub-Category	Risk Indicator	文献数	%
Data Quality	Discrepancy Management	Query rate	4	50
Data Quality	CRF Completion	Timeliness of data entry	3	38
Issue Management	Site Compliance	Number of informed consent issues	3	38
Safety	Adverse Events	AE rate	3	38
Subject Recruitment and Discontinuation	Enrollment	Enrollment rate	3	38
Subject Recruitment and Discontinuation	Subject Discontinuation	Subject discontinuation rate	3	38

2.4.3 文献特有で得られた情報

閾値については、具体的に閾値記載があったものが23件/3報、また閾値そのものではないが補足的な情報が得られたものが35件/5報あった。Risk Indicator 項目名・TransCelerate RBM Risk Indicator Libraryでのコーディング情報・閾値情報・引用文献名や補足の情報を一覧として別添にまとめた。参考にされたい。

3 Fraud Detection に関する調査

3.1 Fraud Detection に関するアンケート調査結果の概要

FD に関するアンケート調査は、2 項に記載した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。背景情報等調査結果を含むアンケートに関する概要は、2.2 項を参照。本項では、アンケート設問の A-8、及び C について報告する。

3.2 Fraud Detection に関するアンケート調査結果のまとめ（詳細）

3.2.1 調査内容

2.2.4 項 表 1 のうち「C.Fraud Detection について」について、FD 項目ごとに以下内容を調査した。

表 10 アンケート設問 C：「Fraud Detection について」の調査項目

FD 項目		
Fraud Detection の具体的な手法		
Fraud を疑うカットオフ値	カットオフ値の設定	以下から選択して下さい 1. 統計的な根拠を基に設定 2. 実施経験を基に設定 3. 1 と 2 両方 4. 設定していない その他がある場合、具体的に記載下さい
	試験途中での変更(可/不可)	
試験ごとの適用の有無	1.どの試験でも適用	
	2.試験期間：()週間以上	
	3.試験の相：I / II / III / IV	
	4.試験の性質：DBT/オープン/不問	
	5.施設数：()施設以上	
	6.症例数：()例以上	
	7.その他：	
本項目を設定して有用でしたか？	本項目を設定して有用でしたか？	
	コメント	

3.2.2 調査結果（Fraud Detection について）

「A.2 貴社では CM を実施していますか？」の設問に「実施中（パイロット試験実施中を含む）」と回答した製薬企業 31 社のうち、「A-8 Risk Indicator と併せて、Fraud Detection を行う項目を設定していますか？」の設問に「はい」と回答があったのは 6 社であり、更に「C.Fraud Detection について」に回答があったのは 4 社にとどまった。

A-2 貴社ではCMを実施していますか？	A-8 Risk Indicator と併せて, Fraud Detection を行う項目を設定していますか？	N	件数%*
実施中 (パイロット試験実施中を含む)	いいえ(又は無回答)	25	56
	はい	6	13
未実施：内容検討中	いいえ(又は無回答)	11	24
未実施：内容未検討	いいえ(又は無回答)	3	7

* アンケートに回答いただいた製薬企業 45 社に対する割合

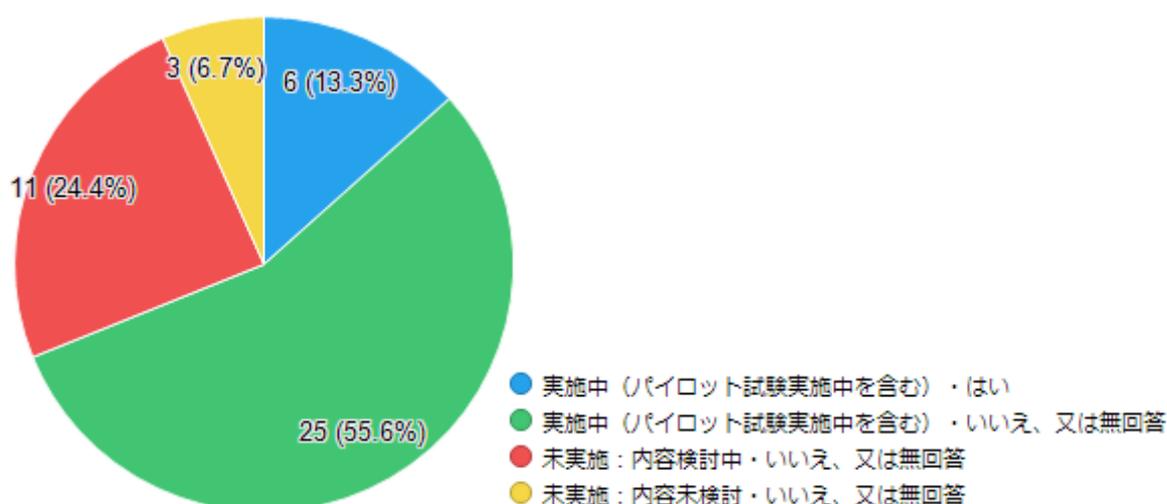


図9 アンケート設問 A-8「Risk Indicator と併せて, Fraud Detection を行う項目を設定していますか？」の回答

「C.Fraud Detection について」に回答があった4社のうち、FD項目を10件以上記載したのが1社、2~9件記載したのが1社、1件を記載したのが2社であった。記載した会社が限られるため、項目・具体的手法の集計は、10項目以上記載した1社が設定しているFDの項目・具体的手法の開示とほぼ等しくなるため、項目・具体的手法に関しては集計結果を報告対象としないこととした。次項以降の調査結果についても同様に、回答記載会社数が少ないため集計は行わず、何れも概要を報告する。

3.2.3 調査結果 (Fraud Detection 項目, Fraud Detection の具体的手法)

FD項目・具体的手法の組み合わせとして複数社が記載したものとしては、数値データの最終桁の分布異常や、症例内で繰り返される同値の検出が上げられた。

10項目以上記載した1社については、各値の平均値やカテゴリカルデータの分布などを施設毎にスコア化し、試験全体のスコアとの比較により疑わしい施設を検出している。

また、Risk Indicator として記載されたものの中にも、AE報告率や臨床検査値の異常傾向など、考え方によってはFDとしても良いものも含まれていた。

3.2.4 調査結果（不正（Fraud）を疑うカットオフ値）

本項目に回答を記載したのは2社にとどまった。

1社はカットオフ値を設定しておらず、各施設と試験全体のデータパターンの比較により評価を行うとのこと。1社は項目毎に統計的な根拠や実施経験を基にカットオフ値を設定しており、試験中での変更を許容していた。

3.2.5 調査結果（試験毎の適用の有無）

本項目にいずれかの回答を記載したのは3社であった。うち2社は、全ての項目について「1.どの試験でも適用」を選択、1社については「7.その他：」にて「試験毎に検討」と回答された。なお同社では「試験毎に検討」した結果、「実際に指標として設定した試験はない」旨の記載があった。

3.2.6 調査結果（本項目を設定して有効でしたか？）

本項目に回答を記載したのは、FD項目を2件以上記載した2社であったが、全項目について「はい」の回答であった。有効であった根拠として、以下の趣旨のコメントが記載された。

- ・ Actionが必要なIssue（Fraudではない）が発見された
- ・ 変化から測定プロセスが明確になったケースがあった
- ・ 誤入力が発見された

3.3 Fraud Detection に関する文献調査結果のまとめ

3.3.1 調査内容

文献調査方法については、2.4.1項の記載の通り、PubMedを利用し、キーワード「risk indicator」「fraud detection」「central statistical monitoring」「risk based monitoring」「risk based approach」にて検索された455報からスタートし、Fraudの調査対象は2次のレビューを経て16報に絞られた。

RI同様に、FDに関しても、アンケート結果との比較検討を行う目的で、FD項目、つまり、「どういったFraudを検出するために、どういったデータを、どのような手法で確認すればよいのか」について文献からの抽出を試みたが、そういった構成の文献はまだ多くなかった。

3.3.2 調査結果（Fraud Detection項目）

多くの文献は「検出したいFraud」「Fraudを検出するために対象とするデータ」「対象データからFraudを検出するための手法」といった観点のいずれかに着目して記載されており、これらの間に関連はあるが、収集した論文からは、その関連を整理して説明するのに十

分な情報は得られなかった。このため、前項で絞られた 16 文献から、有用な情報が記載されていると判断した 11 報から、上述の 3 つの視点の情報を以下に羅列し、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。

【検出したい Fraud】

- Falsification of eligibility criteria (選択除外基準に関わるデータの改ざん)
- Underreporting of adverse events (有害事象の過少報告)
- Fictional patients (架空の患者)
- Fabrication of patient diaries (不適切な患者日記の作成)
- Propagation of serial data (経時的に取得するデータ間の複写)

参考とした文献：

Strategies for dealing with fraud in clinical trials.(Int J Clin Oncol. 2016 Feb;21(1):22-7)

【Fraud を検出するために対象とするデータ】

- Distribution of measurements at a time (同時に測定した値の分布)
- Distribution of repeated measurements (繰り返し測定した値の分布)
- Variability in measurement error (測定誤差のばらつき)
- Carryover effect (キャリーオーバー効果)
- High or low enrollment rate (組み入れ率の高低)
- Balanced randomization across treatment arms (群間のバランスの取れたランダム化)
- Reporting of adverse event rates (有害事象の報告率)
- Target versus actual subject visit timing (被験者の予定ビジットと実ビジットの差異)
- Visit date check for holidays and weekends (休日・週末のビジット)
- Rate of missing data (欠損値の割合)
- Digit preference (数字選好：頻発する数値や下一桁の数値)
- Input date of electronic patient diaries (電子患者日誌の入力日付)
- Unnatural measurement (不自然な測定値：呼吸数や血圧の不自然な推移，精神医学的スコアの異常な推移，異常に低い体温，異常に高い体重 など)

参考とした文献：

- "Statistical monitoring of data quality and consistency in the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group Trial(Gastric Cancer (2016) 19:24–30)"
- Assessing the reliability of self-reported weight for the management of heart failure: application of fraud detection methods to a randomised trial of telemonitoring.(BMC Med Inform Decis Mak. 2017 Apr 18;17(1):43)
- Data fraud in clinical trials.(Clin Investig (Lond). 2015;5(2):161-173.)
- A computationally simple central monitoring procedure, effectively applied to empirical trial

- data with known fraud.(J Clin Epidemiol. 2017 Jul;87:59-69)
- Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review.(Int J Clin Oncol. 2016 Feb;21(1):28-37.)
 - Data-driven risk identification in phase III clinical trials using central statistical monitoring.(Int J Clin Oncol. 2016 Feb;21(1):38-45)
 - Detecting Data Quality Issues in Clinical Trials: Current Practices and Recommendations.(The Innov Regul Sci. 2016 Jan;50(1):15-21)
 - Statistical Monitoring in Clinical Trials: Best Practices for Detecting Data Anomalies Suggestive of Fabrication or Misconduct.(The Innov Regul Sci. 2016 Mar;50(2):144-154)

【対象から Fraud を検出するための分析手法】

文献名	分析手法
Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review. (Int J Clin Oncol. 2016 Feb;21(1):28-37.)	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptive statistics (frequency, mean, median, standard deviation, skewness, kurtosis) (記述統計：頻度, 平均, 中央値, 標準偏差, 歪度, 尖度) • Histogram (ヒストグラム) • Cross-tabulation (クロス集計) • bar chart (棒グラフ) • Inliers and outliers (インライア, アウトライア) • stem and leaf plot (幹葉図) • box and whisker plot (箱ひげ図) • scatter-plot (散布図) • Time trend plot (時間トレンドプロット) • Parallel coordinate plot (平行座標プロット) • mosaic plot (モザイクプロット) • Volcano plot (火山プロット)
A Comparative Evaluation of Unsupervised Anomaly Detection Algorithms for Multivariate Data. (PLoS One. 2016 Apr 19; 11(4): e0152173.)	<ul style="list-style-type: none"> • k-NN Global Anomaly Detection (k-NN グローバル異常検知) • Local Outlier Factor (LOF : 局所異常値) • Connectivity-Based Outlier Factor (COF : 接続性ベースの外れ値) • Influenced Outlierness (INFLO : 影響を受けた外れ値) • Local Outlier Probability (LoOP : 局所異常値確率) • Local Correlation Integral (LOCI : 局所相関積分) • Approximate Local Correlation Integral (aLOCI : 近似局所相関積分)

	<ul style="list-style-type: none"> • Cluster-Based Local Outlier Factor (CBLOF/ uCBLOF : クラスターベースの局所異常値) • Local Density Cluster-based Outlier Factor (LDCOF : 局所密度クラスターベースの外れ値因子) • Clustering-based Multivariate Gaussian Outlier Score (CMGOS : クラスターリングに基づく多変量ガウス異常値スコア) • Histogram-based Outlier Score (HBOS : ヒストグラムベースの外れ値) • Robust Principal Component Analysis (rPCA : ロバスト主成分分析) • One-Class Support Vector Machine (oc-SVM : ワンクラスサポートベクターマシン)
<p>A computationally simple central monitoring procedure, effectively applied to empirical trial data with known fraud.(J Clin Epidemiol. 2017 Jul;87:59-69)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • common language effect size (共通言語効果サイズ) • ratio of interquartile range (四分位範囲の比率) • estimated absolute difference in Kendall's τ correlations (ケンドールの τ 相関の推定絶対差) • proportion of missing data entries (欠落しているデータの割合。) • observed cumulative proportion of recruited subjects (募集対象者の累積割合を観察) • difference in proportions of visit taking place during the weekend (週末に行われる訪問の割合の違い) • dissimilarity index (非類似度指数)
<p>Detecting data fabrication in clinical trials from cluster analysis perspective.(Pharm Stat. 2011 May-Jun;10(3):257-64)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • angular clustering (角度クラスターリング) • neighborhood clustering (近傍クラスターリング) • repeated measurements clustering (繰り返し測定クラスターリング)

4 各システムの紹介、及び CRO 各社の取り組み

本項では、セントラルモニタリングや FD を行うためのシステムの紹介、及びそれらのシステムを使った CRO 各社の取り組みについて紹介する。

なお、本章作成にあたり 2019 年 12 月～2020 年 4 月の期間にて、一般社団法人日本 CRO 協会に協力いただき、加盟 CRO7 社、及び紹介いただいたベンダーの 3 社にインタビューを行い、調査を実施した。また下記に示す図表はヒアリング先の各社から提供いただき、了解のもとで転載している。転載の内容についてはインタビュー時点でのものであり、各社とも日々更新していることに留意してほしい。

4.1 各システムの紹介

本紹介にあたり、セントラルモニタリングや FD を行うためのシステムを、大きく二つに分類した。一つ目はレポート作成機能やリスク管理や統計的な分析ツールを搭載している「広範囲なシステム」、二つ目はレポートや帳票などを作成することができる「可視化システム」である。

これら広範囲なシステム、及び可視化システムについて以下に詳細を紹介する。

4.1.1 広範囲なシステム

ここでは広範囲なシステムとして使われている 3 つのシステムについて紹介する。

Clinical Development Analytics (CDA) : Oracle 社

Oracle 社の CDA は主に、複数のソースからデータを統合しレポート/ダッシュボードを作成・出力する機能や、設定した閾値を超えた際のアラート/ドリルダウン/CTMS へのナビゲーションなどを備えたシステムである。また CDA と併せて Oracle 社の Siebel (CTMS システム)、InForm (EDC システム) と連携することで、リスクの特定/評価、Issue の管理や追跡管理などを行うことができ、広範囲なシステムとして利用することができる。



図 10. ダッシュボードの例

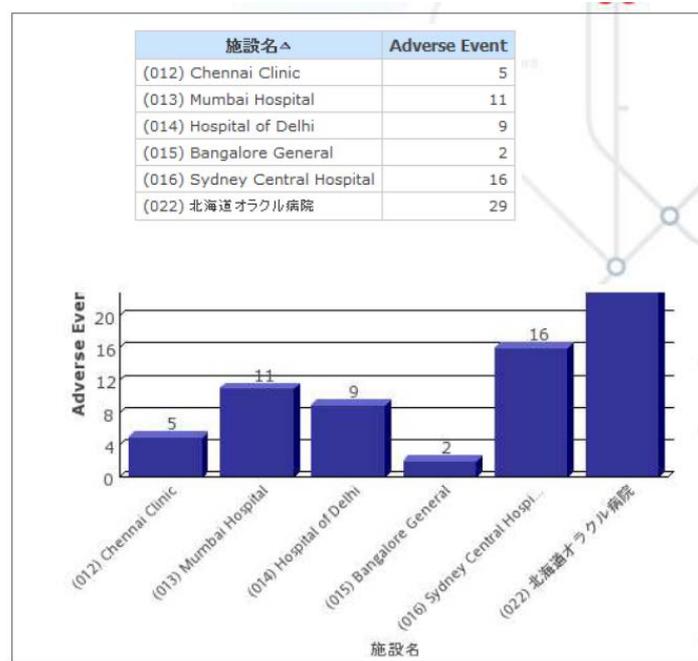


図 11 EDC と連携しリスクの評価を行ったレポートの例

Centralized Statistical Analytics (CSA) : Medidata 社

Medidata 社の CSA は様々な統計手法を用いてデータ分析を行うシステムである。臨床データの異常値検出, 矛盾のあるデータの検出, 不正検出などを行い, リスク検出を行うことができる。また CSA は Medidata 社の Rave, Rave CTMS, Rave RACT システムと連携することができ, 各システムのデータを用いて多角的なところからリスク評価を行うことができる。

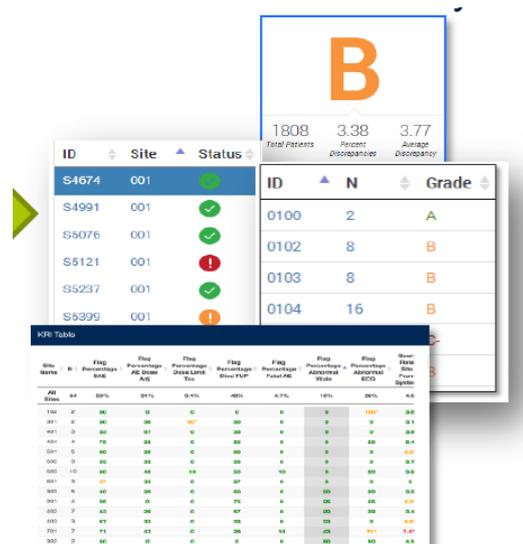


図 12. 各種ダッシュボードの例

Statistics

Multiple Statistical Methods

- CSA automatically performs a variety of different kinds of analyses to find outlier values, outlier patients & outlier sites

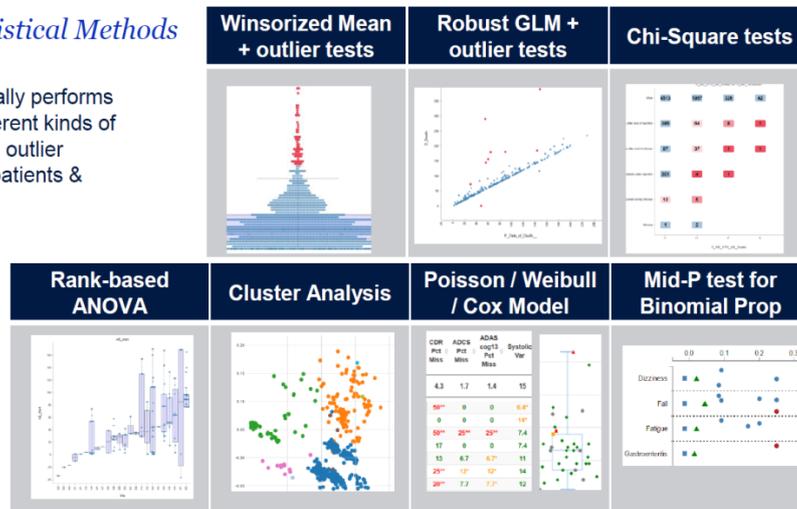


図 13. 統計手法を用いた分析結果の一例

CluePoints : CluePoints 社

CluePoints 社の CluePoints は RBM や Data Quality Oversight を実施するためのシステムである。主な機能としては、RACT を搭載しリスクの特定やリスクの評価、KRI のダッシュボード、データ分析を行い Data Quality の評価、表やグラフなどの出力による Patient Profile, Issue や Action を管理、QTL の設定と評価などの機能を有している。また CluePoints の特徴としてはこれらの機能を一つのプラットフォームで搭載しており、システム内で全て実施可能である。

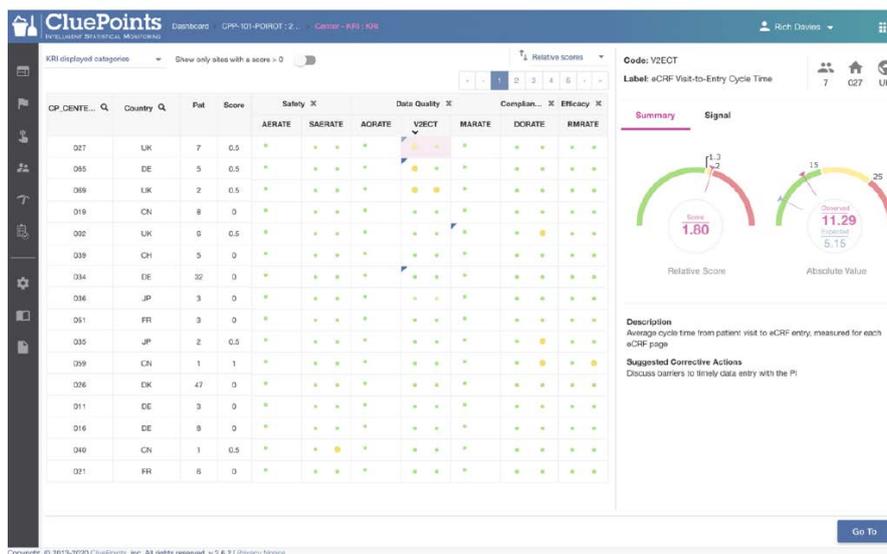


図 14. KRI ダッシュボードの例

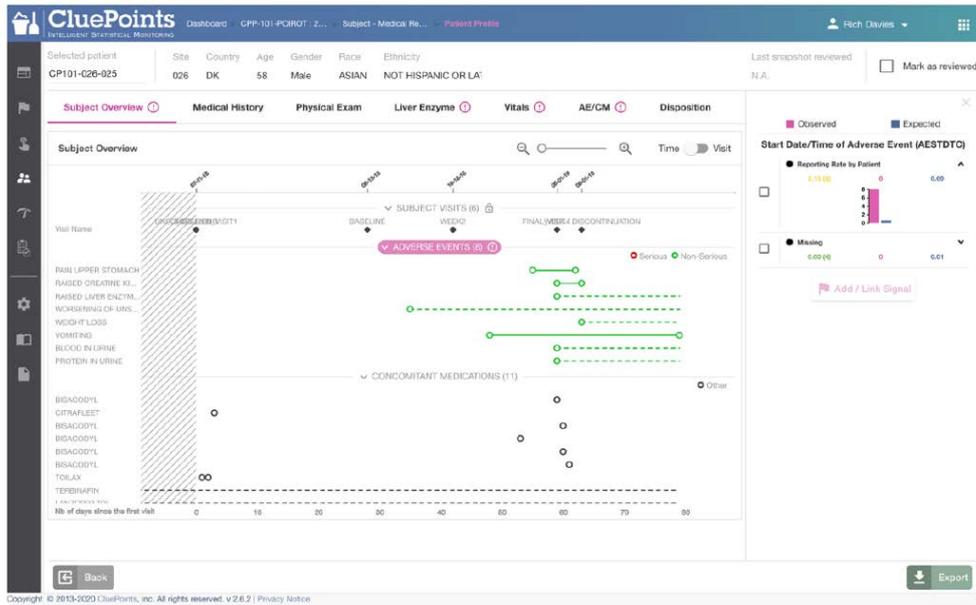


図 15. Patient Profile の例

表 11 に各システムの特徴や機能を一覧にまとめる。

表 11. 各広範囲システムの特徴と機能

機能		CDA(Oracle 社)	CSA(Medidata 社)	CluePoints(CluePoints 社)
前提条件	EDC との連携	InForm その他 EDC も可	Rave 他の EDC データも可 (ただし外部データとして取り込む)	Rave, InForm, TrialMaster (全ての EDC に対応可能であるため、ファイル形式は問わない)
	その他連携可能なシステム	Siebel	Rave CTMS Rave RACT	外部データとして CTMS, IxRs, ePRO, Lab, ECG 等のデータの取り込みが可能
	設定日数	数日程度	約 1 か月	10 日程度
複数試験の統合	複数試験統合の可否	可	不可	可
リスク管理/ ログ管理	リスクの特定/評価の管理	Siebel で可	Rave RACT で可	CluePoints の機能で可
	Issue となったリスクの追跡管理	Siebel で可	不可	CluePoints の機能で可
可視化機能	機能の有無	有	有	有
	帳票の形式	標準的な帳票は出力可 (表, グラフ, 推移図など)	標準的な帳票は出力可 (表, グラフ, 推移図など)	標準的な帳票は出力可 (表, グラフ, 推移図など)
	施設レベルでの表示	可	可	可
	被験者レベルでの表示	不可	可	可

機能		CDA(Oracle 社)	CSA(Medidata 社)	CluePoints(CluePoints 社)
統計によるデータ分析機能	機能の有無	無 (CDA には機能は無いが, CluePoints との連携により実施可能)	有	有
	統計手法の例 (一部抜粋)	-	<ul style="list-style-type: none"> • Winsorized Mean plus outlier tests • Robust GLM plus outlier tests • Chi-Square tests • Rank-based ANOVA • Cluster Analysis • Poisson / Weibull / Cox Model • Mid-P test for Binomial Prop 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of outliers • Means – mixed model used with random effect for accounting patient and center-specific variations • Distribution for non-repeated measures modeled with a beta-binomial model • Proportion of missing data taking into account the natural variability between centers with random effects • Proportion of Saturdays and Sundays tested with a beta-binomial model
KRI	ライブラリの有無	有	有	有

機能		CDA(Oracle 社)	CSA(Medidata 社)	CluePoints(CluePoints 社)
	KRI ライブラリの例 (一部抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> • Screen Failure Rate • Actual Enrollment % of Plan • Number of deviations/ subject • Number of Issues (Follow up items) • Number of Queries / Received CRFs • Number of eCRFs Not Verified 	未提示	<ul style="list-style-type: none"> • Rate of Serious AEs per patient visit • Rate of protocol deviations per patient visit • Rate of patient visits conducted outside of allowable schedule • Average cycle time from patient visit to eCRF entry • Proportion of screen-failed patients to total screened patients (その他 protocol specific KRI ライブラリも有)
Fraud detection	実施の有無	無	有	有
	Fraud detection の例	-	<ul style="list-style-type: none"> • 数字の丸め • 被験者の二重登録 • データ変動のチェック (変動幅が大きい/小さい) 	上記の統計データ分析によって、意図的ではないエラーや、意図的なデータ改ざんなどの検出が可能

4.1.2 可視化システム

ここでは CRO 各社が利用している可視化システムのツール・システム名を挙げる。利用しているのは主に Business Intelligence ツールが中心である。

- Excel (Microsoft)
- JMP Clinical (SAS Institute)
- SAS VA (SAS Institute)
- Spotfire (TIBCO Software)
- Tableau (Tableau Software)

各可視化システムで作成されたレポートや帳票の例は、4.2 項にて示す。

4.2 CRO 各社の取り組み

CRO 各社が実施している RBM の取り組みを紹介する。また、利用している広範囲システムや可視化システムを用いた取り組みについても各社紹介する。

インテリム社

インテリム社は TransCelerate BioPharma Inc. (TCBI) 手法準拠の RBA プロセスを実施している。プロセス管理に重点化したアプローチの実践により、結果的にリスクの低い施設は訪問回数減少に繋がっている。RACT は TCBI の RACT を使いやすくアレンジしており、他に Mitigation Plan, Risk Control Plan 等を構築している。セントラルモニタリングは、KRI 毎のスコア一覧を用いて、臨床、DM、STAT、システム担当でデータレビューを行う。目標登録症例の 5%到達時点から開始し、2 週間～月に一度開催と試験進捗やリスクに基づき頻度を変更している。

実行中試験の一例として、ベンダーである CRScube 社のシステムを利用している。CRScube 製品群は、EDC システム cubeCDMS を中心として臨床試験をサポートする完全統合システムとなっており、インテリム社ではそれらシステムのうち、cubeRBM、及び cubeCTMS を利用している。なお cube のシステムを利用した帳票が基本となるが、スポンサーの要望には出来るかぎり対応するため、Spotfire の検討も進めている。

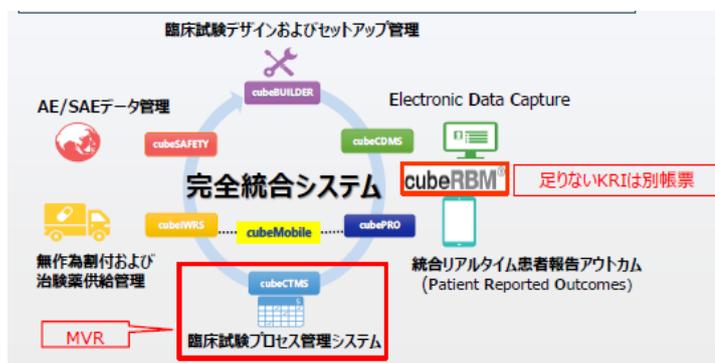


図 16. CRScube 製品群の全体イメージ

パレクセル社

パレクセル社は CluePoints 社の CSM システムを利用し、自社システムの CTMS、及び IWRIS と連携し、データ分析を実施している。分析は CluePoints のシステム内の分析ツールを利用し、帳票出力も CluePoints のシステムで実施している。

イーピーエス社

イーピーエス社のセントラルモニタリングでは、データ可視化/データ分析を最大限に活用し、リスクマネジメント（リスク評価・管理、KRI 作成等）、Data Trending（データ傾向分析）、プロジェクトマネジメント（進捗管理、イシューマネジメント）、オンサイト/オフサイトモニタリングのサポート（サポート資料の作成）を実施している。セントラルモニタリング会議では、定量及び定性データを用いて根本原因分析を実施し、各種記録を作成している。また、イーピーエス社は **Remarque RBM System**、及び **CluePoints** 社の **CSM** システムを利用しており、本書では **Remarque RBM System** での取り組みを紹介する。**Remarque RBM System** では、KRI 毎のリスクスコアを合算し、総合スコアを算出することで定量評価が可能である。なお、定量評価が難しい施設側の要因（治験実施計画書の理解、症例組み入れの積極性、等）は、**CRA** 調査により評価することで、リスクスコア管理が可能である。

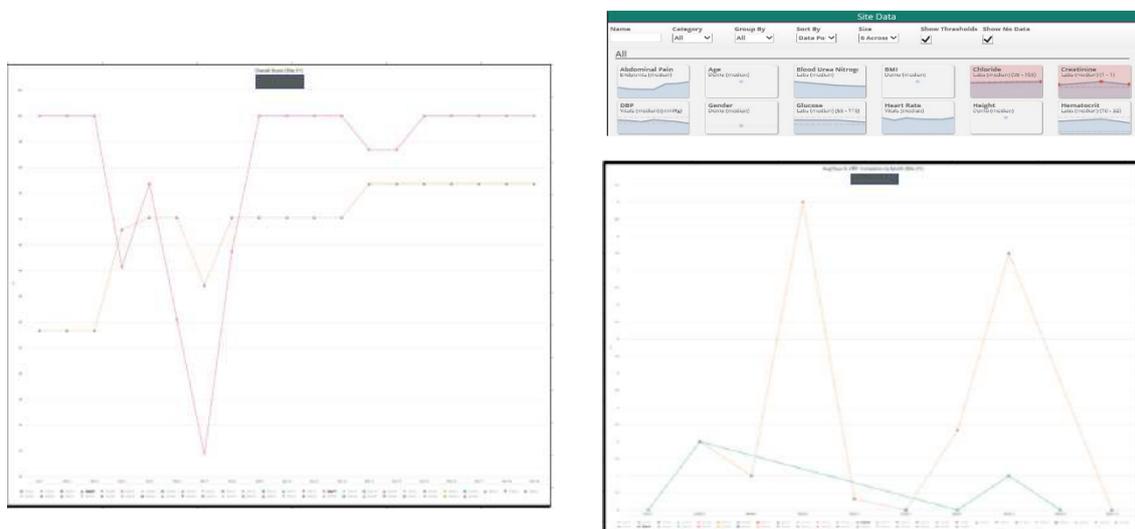


図 17. Remaque RBM System で作成可能なグラフや表、帳票の種類

イーピーエス社は可視化ツールとして、Tableau, Spotfire, SAS VA, CSA を利用している。以下、Tableau, 及び Spotfire を用いた可視化例を紹介する。



図 18. CRF の入力までの日数 (Tableau)



図 19. 未処理クエリ (Spotfire)

エイツーヘルスケア社

エイツーヘルスケア社の RBM の強みとして、2015 年より RBM を実施しており、多くの試験の Lessons Learned により手順が確立しており、手順書、解説資料、Template、参考書式が整備されていることが挙げられる。また、RBM コンサルタント経験もあり、ソリューション提案型の RBM サービスを提供している。解説書として、各種検討時の説明資料が整備されており、検討メンバーの目線合わせが可能となっている。また、CRA 向けだけではなく、医療機関に対する RBM 説明資料も整備されており、医療機関のプロセスの可視化も行っている。医療機関のプロセス確認票を作成することで、CRA 及び CRC の経験値に依存せずに体系的にエラーが発生しにくい体制が構築可能である。現在、エイツーヘルスケア社では広範囲な RBM システムとして Acuity のシステム構築を準備中である。

エイツーヘルスケア社は可視化ツールとして、JMP Clinical、及び Spotfire を利用している。JMP Clinical は SDTM like データを用意することが必須であるが、規定レポート（約 60 種）が充実しているため、KRI 設定後、約 1 日で設定が可能である。

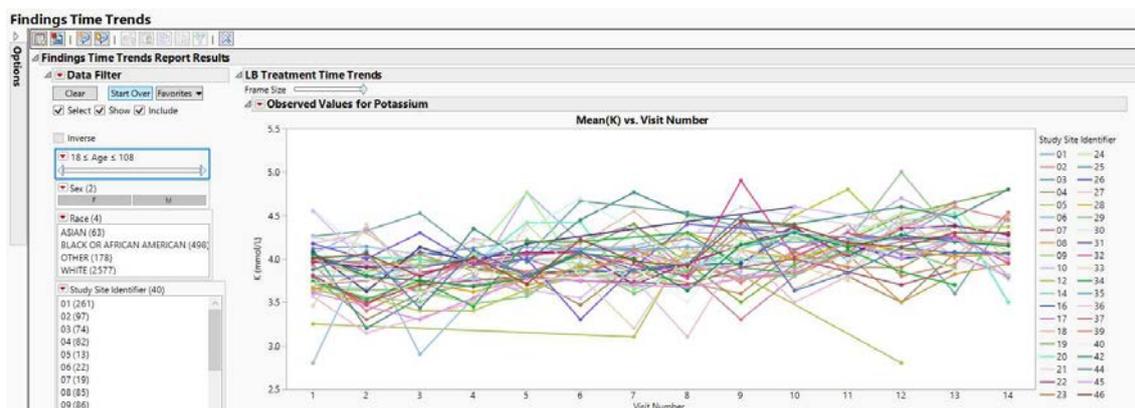


図 20. 臨床検査の推移図 (JMP Clinical)

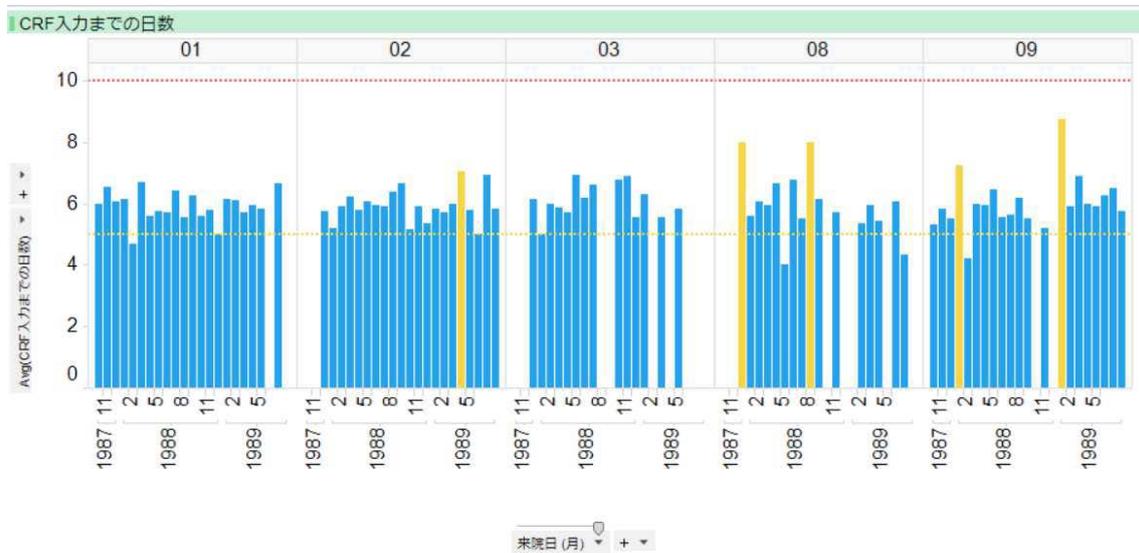


図 21. CRF の入力までの日数 (Spotfire)

シミック社

シミック社は特定のシステムは利用しておらず、統計学的な視点を取り込んだ体制、及びシステムを構築中であり、独自の評価・確認システムを利用した RBM サービスを提供している。シミック社の RBM では、下記のような取り組みを行っている。

1. プロセス管理でリスクを低減（試験実施前のリスクの検討と対策（RACT/KRI）、CRA 教育、施設品質作り、セントラルモニタリングによる早期のリスク発見）
2. CRA 工数の最適化（リスクに応じたモニタリング、適切な SDV/SDR）
3. ポイントを押さえた施設横断的な監視（セントラルモニタリングによる一定サイクルでの監視）

RACT/KRI を集積し、継続的にブラッシュアップし、同一プロダクトの同時並行試験であれば、セントラルモニタリングプランを統一し、セントラルコミッティを同時開催するなど、対応可能である。RBM 提案においては、次相を見据えた提案を実施している。またデータの可視化においては、Spotfire を使用し CSM レポートを作成している。



図 22. AE 入力までの期間の例



図 23. Visit 毎の服薬率

CAC クロア社

CAC クロア社は、Spotfire を用いて可視化対応を行い、セントラルモニタリングを実施している。

一連の可視化フローとしては以下の手順で実施している。

1. 可視化内容の検討 (可視化する KRI の選定, テンプレートの選定)
2. データ内容の検討 (どのようなデータが必要か, 仕様検討)
3. データの準備 (RAW データ, SAS などを用いたデータ加工)
4. Spotfire の準備 (データの取り込み・連携, グラフの作成)

5. 運用

Spotfire を使用することで、特定データに対して詳細分析 (=ドリルダウン) することが可能である。また Spotfire は RBM 専用の製品ではなく、汎用的なグラフ作成システムであるため、要望に沿った様々なグラフ (17 種類) を作成することができる。施設レベル、及び被験者レベルでの個別データに着目したドリルダウンも簡単にできるのが特徴である。

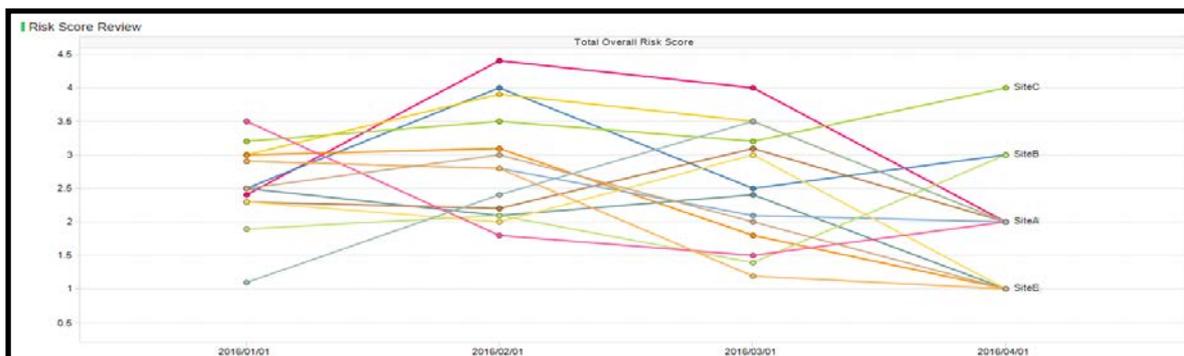


図 24. Risk Score Over Time : 施設ごとの経時的な Risk Score の確認

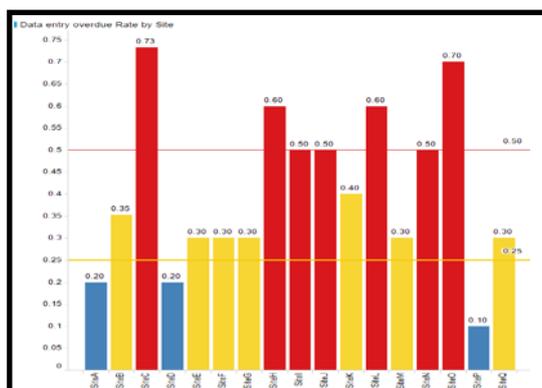


図 25. Data Entry Time : 施設ごとの遅延率の確認

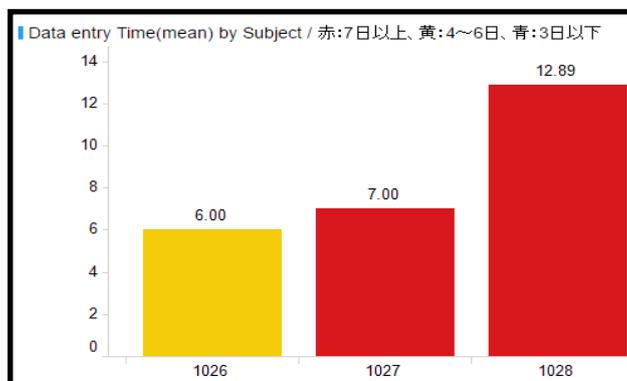


図 26. Data Entry Time (Drill down) : 被験者ごとの入力日数確認

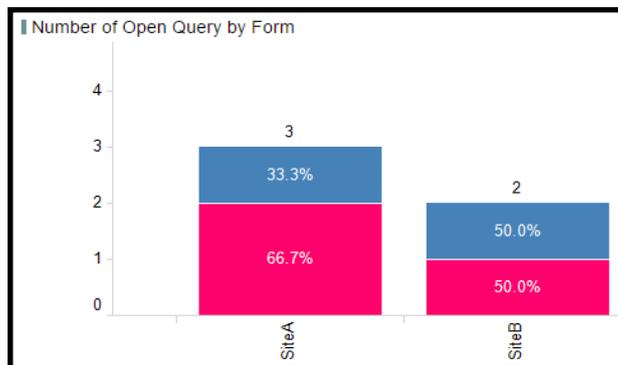


図 27. Open Query Rate : 施設ごとのオープンクエリ数の確認

IQVIA 社

IQVIA 社は、グローバルでは 2013 年より RBM を実施しており、日本の施設を含む多くのプロジェクトでの実施経験がある。日本の施設を含むプロジェクトの約 3 割で SDV 割合を減らすことを適用した RBM を実施している。グローバルでのセントラルモニタリングの特徴として、大量に発生するデータを利用し、統計学的な予測分析を取り入れている点が挙げられる。この分析により、イベント・イシューの発生率などを予測し、RBM に適用している。また、施設をリスクごとに分類し、その分類に応じて SDV する項目の割合を変更するといった運用も実施している。

日本向けの RBM では、グローバルの経験を活かし、顧客のニーズに合わせたフレキシブルな運用モデルを提供している。KRI の可視化には Spotfire を用いており、有害事象、合併症、併用薬の期間などを視覚化したモニタリング支援資料作成も実施している。このような支援により CRA が SDV に要する時間の削減に寄与している。

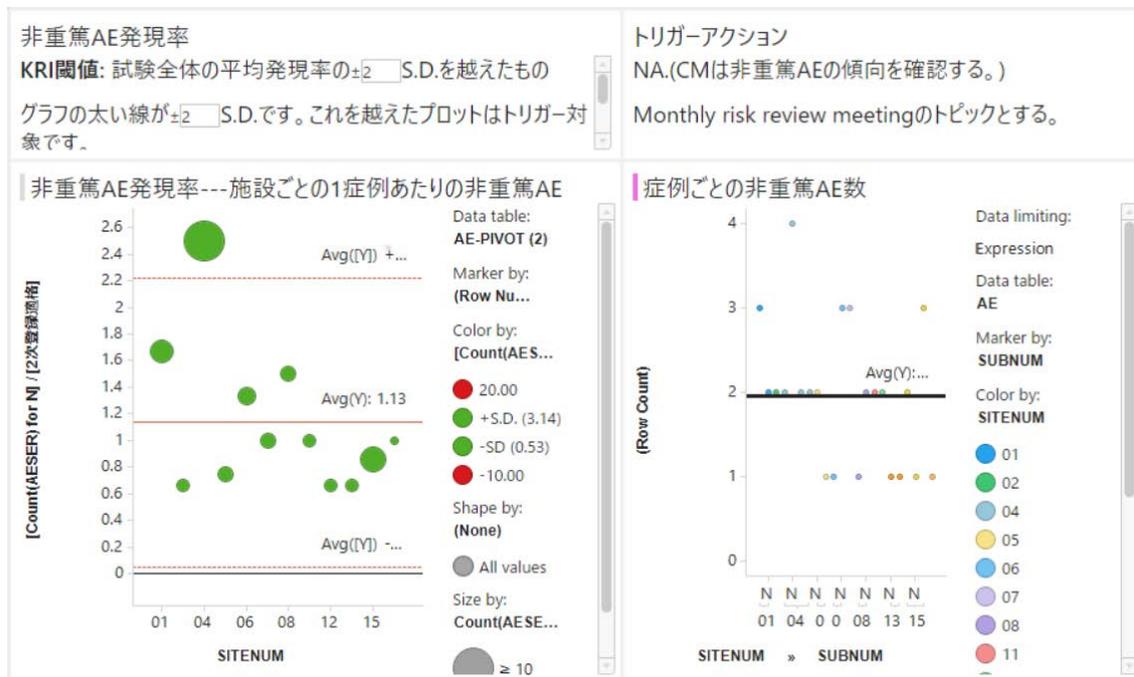


図 28. KRI の視覚化例（非重篤有害事象）

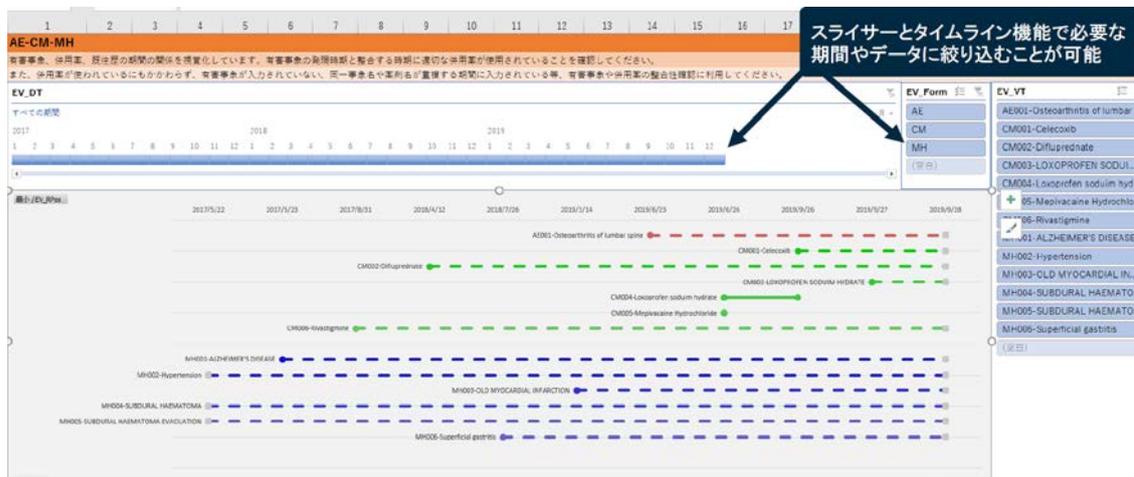


図 29. 有害事象，合併症，併用薬の期間の視覚化

表 12 に広範囲システムを使用している CRO 各社の特徴や機能を一覧にまとめる。

表 12. CRO 各社が使用している広範囲システムとサービス一覧

CRO		インテリム社	パレクセル社	イーピーエス社	エイツーヘルスケア社
使用中のシステム		cube システム	CluePoints	Remarque RBM System	Acuity RBM
前提条件	EDC との連携	CDMS から取得可能な Raw データ, 監査証跡	回答なし	回答なし	必須ではない (API 接続可)
	その他連携可能なシステム	CTMS に登録された Monitoring Visit Report データも取り込み可能	CTMS・IWRS (自社システム) と連携可能	データ出力できるシステムであれば取り込み可能	必須ではない (KRI として設定する場合は API 接続可)
	設定日数	回答なし	回答なし	2-3 週間 (要求仕様の決定から) 海外ベンダーのため, 要求仕様の決定に時間を要する	KRI 設定後, 約 1.5 ヶ月
複数試験の統合	複数試験の統合の可否	可	回答なし	統合機能はなく, 施設の初期リスクレベル設定で対応	可
リスク管理/ログ管理	リスクの特定/評価の管理	Excel (RACT を一部改変) で可	回答なし	可	初回:Excel 作成し一括取り込み (Library 登録可) 更新:システムに直接追記・修正 (監査証跡あり)
	Issue となったリスクの追跡管理	不可	CRA に指示をだすことやアクションの結果などは, モニタリング手順の範囲で実施	可	システムに直接入力・回答

CRO		インテリム社	パレクセル社	イーピーエス社	エイツーヘルスケア社
可視化機能	帳票の形式	Cubeにて標準的な帳票は出力可（表、グラフ、推移図など）	CluePointsでのグラフ、表、帳票を利用	Remarque RBM Systemでのグラフ、表、帳票を利用	ユーザ自ら帳票デザイン可能（標準ダッシュボードが約50種あり、一部カスタマイズ可能、多彩な帳票が作成可能）
	施設レベルでの表示	可	回答なし	可	可
	被験者レベルでの表示	可	回答なし	可	可
統計によるデータ分析機能	機能の有無	有	有	有	有
	分析手法の例	KRIの施設間比較、気になるデータのピックアップをCMで議論	CluePointsのシステム内の分析ツールを利用	システム内での定量分析、及びCRAによる定性分析を合わせ、施設Scoreを算出する	Rawデータを読み込み、システム内で変換・集計（マハラノビス距離の算出等の限定的な解析機能あり）
KRI	ライブラリの有無	有	有	有	回答なし

CRO		インテリム社	パレクセル社	イーピーエス社	エイツーヘルスケア社
	KRI ライブラリの例	cube 付属の KRI (16 個 : 6 カテゴリー) TCBI Library より抽出し List 化した KRI から取捨選択	CluePoints 内の KRI ライブラリ	システム内の Standard KRI 例 : Entry Days, Enrollment count, Query Ratio, Screen Fail Ratio, AE count/ratio, SAE count/ratio	無
Fraud detection	実施の有無	有	回答なし	有 (観察のみ)	
	Fraud detection の例	Central Statistical Monitoring において SAS を用いて分析 (SAS ユーザ総会で公開されているものをモディファイ)	回答なし	Univariate : データ分布を確認 Multivariate : 相関と外れ値 Funnel plot : 施設毎の外れ値 Repeated Measures : 経時的データ分布 Benford : 最終桁の数値分布 Specialized Graphs : 生存時間グラフ等をカスタムして作成可能	回答なし

表 13 に可視化システムを使用している CRO 各社の特徴や機能を一覧にまとめる。

表 13. CRO 各社が使用している可視化システムとサービス一覧

CRO		イーピーエス社	エイツーヘルスケア社	シミック社	CAC クロア社	IQVIA 社
使用中のシステム		Spotfire Tableau SAS VA	Spotfire JMP Clinical	特定のシステムなし	Spotfire	Spotfire
前提条件	利用するデータセット	EDC から取得した Raw データ (SAS , CSV 形式) ・クエリ ・監査証跡 ・逸脱ログ ・IWRS ・DDW (モニタリング報告書の提出状況に関する情報)	・ Spotfire : ファイルの種類は問わない ・ JMP Clinical : SDTM Like データ	特定のシステム使用なし より RBM システム用に特化したデータセットの作成なし	CDMS から取得可能な Raw データ, 監査証跡	EDC データ, その他のベンダーデータ
	その他連携可能なシステム	システム間の連携は不要	必須ではない (KRI として設定する場合はデータ必要)	なし	IWRS のデータも取り込み可能	回答なし

CRO		イーピーエス社	エイツーヘルスケア社	シミック社	CAC クロア社	IQVIA 社
	設定日数	Spotfire, Tableau, SAS VA は, 2~3 か月 (仕様検討~構築~CSV)	<ul style="list-style-type: none"> Spotfire : KRI 設定後, 約 1 ヶ月 JMP Clinical : KRI 設定後, 約 1 日 	システム構築日数は約~2 か月を想定(帳票数による)	【初回】可視化内容検討 : 7 日, データ内容検討 : 7 日, データ準備 : 7 日, Spotfire 準備 : 3 日, 運用 : 1 日 (各項目は平行して検討・構築していくため, 実際に要する時間はもっと短い)	回答なし
複数試験の統合	複数試験の統合の可否	実施していない	可	可	可	回答なし
リスク管理/ログ管理	リスクの特定/評価の管理	Excel で記録し管理	Excel にて Ver.管理 (リスクレビュー結果を踏まえて改訂)	Excel, Word で可	Excel で可	自社様式
	Issue となったリスクの追跡管理	Excel で記録し管理	Excel にて管理 (アクション指示はワードで発行)	可	可	回答なし
可視化機能	帳票の形式	棒グラフ, 円グラフ, 推移図, 散布図等	<ul style="list-style-type: none"> Spotfire : ユーザ自ら帳票デザイン可能 (多様な帳票が作成可能) JMP Clinical : 既定レ 	Excel, Spotfire にて, 標準的な帳票は出力可 (表, グラフ, 推移図など)	標準的な帳票は出力可 (表, グラフ, 推移図など)	標準的な帳票

CRO		イーピーエス社	エイツーヘルスケア社	シミック社	CAC クロア社	IQVIA 社
			ポートが約 60 種あり (原則カスタマイズせず 利用)			
	施設レベルでの表示	可	可	可	可	回答なし
	被験者レベルでの表示	可	可	可	可	回答なし
統計によるデータ分析機能	機能の有無	有	有	有	有	回答なし
	分析法の例	1. 施設間比較を行うことで、他の施設と比べて明らかに異常な施設を特定 2. データの傾向、外れ値の検出 1 及び 2 について、OLAP 分析（関係する因子の相関をドリルダウン等して分析）を実施	・ Spotfire : Raw データを読み込み、システム内で変換・集計 (AE 発現をモデル化し、施設ごとに可変する Threshold を算出する) ・ JMP Clinical : SDTM データを読み込み、システム内の SAS プログラムが解析	回答なし	1. 施設毎の総合 Risk Score 確認 2. 施設毎, KRI 毎の Score を確認し, Risk Score が高い KRI を分析対象とする 3. 詳細データ分析を行う	回答なし
KRI	ライブラリの有無	有	有	有	有	有

CRO		イーピーエス社	エイツーヘルスケア社	シミック社	CAC クロア社	IQVIA 社
	KRI ライブラリの例	一般的なリスク（安全性、施設パフォーマンス（オペレーション））を監視する標準 KRI 有 例：AE 発現率、クエリ率、データ入力までの日数等	EDC に関するリスクは共通 KRI として設定 ・ Query 未回答日数 ・ Query 回答日数 ・ EDC 入力日数	Library(現時点で 11 項目設定)と Study Specific の RI を組み合わせ、試験ごとにカスタマイズした KRI を設定 ・ Enrollment Rate, Consent Withdrawn, Screen Failure Rate など	・ KRI の（上限、下限などの）閾値設定は、特定のロジックは定めておらず、顧客の要望次第。動的な設定も可能。 ・ 開始時に設定した閾値を大部分のデータで上回っている場合など、試験途中で詳細データを確認しながら調整することもある。	・ 症例登録 ・ Screening Failure ・ 未入力 ・ 未 SDV ・ 未解消クエリー ・ 非重篤 AE ・ SAE ・ 治験実施計画書逸脱等
Fraud detectio	実施の有無	無	有（施設プロセスの異常検出を目的として実施）	無	無	回答なし
n	Fraud detection の例	Univariate：データ分布を確認 Multivariate：相関と外れ値 Funnel plot：施設毎の外れ値 Repeated Measures：経時的データ分布	Spotfire 【内容】 測定値(Last Digit)の頻度確認 【方法】 Raw データを読み込み、Spotfire 内で変換・集計した結果を目視確認	無	無	回答なし

CRO		イーピーエス社	エイツーヘルスケア社	シミック社	CAC クロア社	IQVIA 社
		<p>Benford：最終桁の数値分布</p> <p>Specialized Graphs：生存時間グラフ等をカスタムして作成可能</p>	<p>JMP Clinical</p> <p>【内容】 測定値(Raw データ，外れ値，分散，不変，土日祝日測定，Last Digit)の頻度確認</p> <p>【方法】 SDTM を読み込み，システム内の SAS プログラムが解析した結果(P 値)を確認</p>			

5. おわりに

本報告書では、セントラルモニタリングの中でも **Risk Indicator** と **Fraud Detection** に焦点を当てた。第1章では、本報告書の調査の概要を説明し、**Risk Indicator** と **Fraud Detection** の考えを整理した。

第2章では、セントラルモニタリング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69%、検討中の企業は約24%存在した。セントラルモニタリングの実績や実施体制を集計し、**Risk Indicator** の項目を調査した。その使用経験を大項目、中項目、小項目に分類し集計した。また、**Risk Indicator** に関する文献調査結果を示し、アンケート結果と同様な方法で分類し集計した。多くの企業で実際にセントラルモニタリングが実施され、「Data quality」「Issue Management」「Safety」「Subject Recruitment and Discontinuation」については7割以上の企業が **TransCelerate** の **Risk Indicator Library** などを参考に **RI** を設定していることが分かった。臨床試験のデザインや規模に応じて、何を目的にリスクを監視する必要があるのかを明らかにし、それに該当する適切な **RI** を設定することが重要ではある。しかしながら、新たにセントラルモニタリングを導入する企業にとっては、**RI** 設定は難しい問題であり、本調査を参考にいただき初回導入のハードルを下げることが出来たら幸いである。

第3章では、**Fraud Detection** に関するアンケート調査結果を示した。**Fraud Detection** 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の中で **Fraud Detection** を実施しているのは6社、約19%であった。更に **Fraud Detection** の設問への回答を頂けた企業は4社のみであった。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。**Fraud Detection** に関しては各社の取り組みは未だわずかであることが分かった。

また、**Fraud Detection** に関する文献調査結果を示した。文献調査の結果、「検出したい **Fraud**」「**Fraud** を検出するために対象とするデータ」「対象データから **Fraud** を検出するための手法」といった観点のいずれかに着目して記載されており、これらに関連はあるが、収集した論文からは、その関連を整理して説明するのに十分な情報は得られなかった。現状は **Fraud Detection** については実施している企業が少なく、本調査からは未だ有用性を見出すことが出来なかった。しかし、昨今の臨床研究やデータベースにおけるデータ捏造はあとを絶たず、早晚、製薬/CRO 各社でもデータ不正発見、事前防止対策の必要性は高まるものと考えられる。今後、**Fraud Detection** の目的の整理や日本における臨床試験に適した **Fraud Detection** の開発について、各社の取り組みに注目したい。

第4章では、セントラルモニタリングを実施するシステムベンダー、及びCRO各社のセントラルモニタリングに関する取り組みを示した。紹介にあたり一般社団法人日本CRO協会に協力いただき、加盟CRO、及び紹介いただいたベンダー、セントラルモニタリングに積極的なCROにインタビューを行い、調査を実施した。各社のインタビュー結果を個別に記載し、比較可能なように一覧にまとめた。インタビューに応じて頂いたCROでは各社セ

ントラルモニタリング対して積極的な取り組みを行っていた。改めてこの場をお借りして協力いただいた各社に感謝申し上げます。セントラルモニタリングを自社で実施する際のシステムの選択やCROに業務委託する際に本報告書をお役立て頂けたら幸いです。