

A blue circular logo with a white border, containing the text "SAS ユーザー総会 2018" in white. The logo is set against a background of blue paint splatters.

SAS
ユーザー総会
2018

SASで始めようCentral Statistical Monitoring **－ JMP Clinicalをお手本にしたスタータープログラムの提案 －**

森田 祐介

(杏林製薬株式会社 開発推進部 データサイエンスグループ)

Let's Try Central Statistical Monitoring Using SAS **- Proposal of Starter Program based on JMP Clinical -**

Yusuke Morita
Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

要旨：

臨床試験の中央モニタリングにおいて、
統計学的手法を活用したCentral Statistical Monitoring(CSM)が提案され、
JMP Clinical等のツールに実装されている。
CSMの実装を検討している方を主対象に、
JMP Clinicalをお手本としたSASプログラミングによる実装例を紹介する

キーワード：中央モニタリング, Risk Based Monitoring, Central Statistical Monitoring, JMP Clinical, ICH E6(R2), ODS Statistical Graphics, SGPANEL, SGPLOT

アウトライン

- 背景
- Central Statistical Monitoringとは
- CSMの実装方法
- まとめ

アウトライン

- 背景
 - ✓ 治験におけるモニタリング
 - ✓ 臨床研究におけるモニタリング
 - ✓ モニタリングとSDVの費用対効果
 - ✓ 中央モニタリングが注目されている
 - ✓ 中央モニタリングに統計解析を
- Central Statistical Monitoringとは
- CSMの実装方法
- まとめ

治験依頼者には モニタリングが義務付けられている

• ICH E6 (R1) GCP

5.18 モニタリング

5.18.1 目的

治験のモニタリングの目的は、下記のことを確認することである。

- (a) 被験者の人権と福祉が保護されていること
- (b) 報告された治験データが正確かつ完全で、原資料に照らして検証できること
- (c) 治験が最新の治験実施計画書、G C P並びに適用される規制要件を遵守して実施されていること

5.18.3 モニタリングの範囲及び方法

治験依頼者は、治験が適切にモニターされていることを保証しなければならない。治験依頼者は、モニタリングの適切な範囲及び方法を決定するものとする。この決定は、治験の目的、デザイン、複雑さ、盲検性、規模及びエンドポイントなどを考慮して行われるべきである。一般に、治験開始前、実施中及び終了後に治験実施施設を訪問してモ

特定臨床研究でも モニタリングが義務づけられた

• 2018年4月，臨床研究法が施行された

1. 臨床研究の実施に関する手続

(1) 特定臨床研究(※)の実施に係る措置

- ① 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報保護の保護、記録の保存等を義務付け。

※特定臨床研究とは

- ・医薬品医療機器等法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

- ② 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。
- ③ 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

※特定臨床研究とは

- ・医薬品医療機器等法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

モニタリングとSDVのコストは高い

- U.S. Department of Health & Human Servicesの調査結果

EXAMINATION OF CLINICAL TRIAL COSTS AND BARRIERS FOR DRUG DEVELOPMENT

HOME • EXAMINATION OF CLINICAL TRIAL ...

07/25/2014

COST COMPONENT	PHASE 1		PHASE 2		PHASE 3		PHASE 4	
	\$	% OF SUBTOTAL	\$	% OF SUBTOTAL	\$	% OF SUBTOTAL	\$	% OF SUBTOTAL
Data Management Costs	\$50,331 (\$8,467)	2.36%	\$59,934 (\$21,060)	0.79%	\$39,047 (\$19,416)	0.34%	\$49,702 (\$9,489)	0.44%
Cost Per IRB Approvals	\$11,962 (\$6,305)	0.56%	\$60,113 (\$21,060)	0.79%	\$39,047 (\$19,416)	0.34%	\$137,813 (\$112,543)	1.21%
Cost of IRB Amendments	\$1,094 (\$255)	0.05%	\$1,636 (\$302)	0.01%	\$1,636 (\$302)	0.01%	\$1,636 (\$302)	0.01%
SDV Costs	\$326,437 (\$65,659)	15.32%	\$406,038 (\$80,573)	5.34%	\$400,173 (\$66,429)	3.52%	\$353,602 (\$62,942)	3.10%
Site Monitoring Costs	\$198,896 (\$128,142)	9.33%	\$1,083,186 (\$392,798)	14.25%	\$1,624,874 (\$717,034)	14.28%	\$1,549,761 (\$979,371)	13.60%

SDVとモニタリングが
全費用の17～25%を占める

しかし、SDVによるデータ修正は少ない

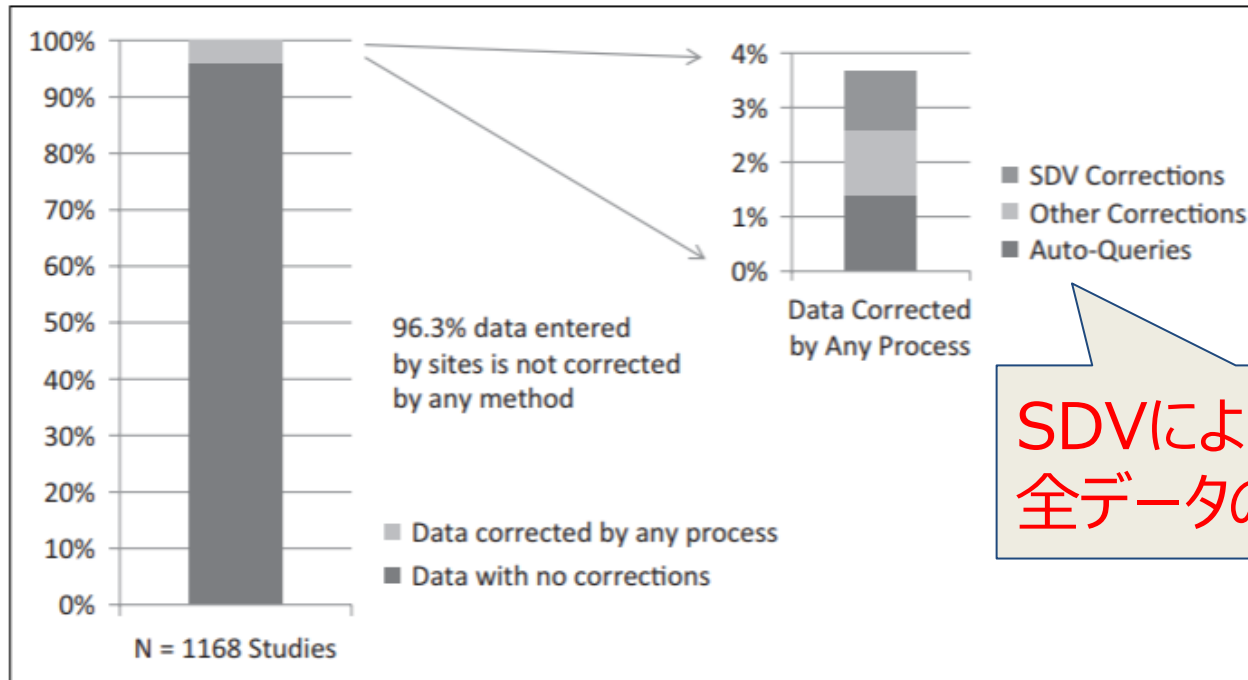
• TransCelerateの調査結果

TransCelerate BioPharma: Challenging the Value of Source Data Verification

DIA DEVELOP
INNOVATE
ADVANCE

Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials

Therapeutic Innovation
& Regulatory Science
2014, Vol. 48(6) 671-680
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2168479014554400
tirs.sagepub.com



中央モニタリングが注目されている

- ICH E6(R2) Step4

5.18.3

補遺

治験依頼者は、治験のモニタリング実施にあたり、体系的で優先順位を考慮した、リスクに基づくアプローチを策定すべきである。本項で説明するモニタリングの範囲及び内容の柔軟性は、モニタリングの有効性及び効率性を改善するさまざまなアプローチを許容することを意図している。治験依頼者は、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組み合わせ、もしくは、正当化される場合に中央モニタリングを選択することができる。治験依頼者は、選択したモニタリング戦略の根拠を文書化すべきである（モニタリングプランへの記載等）。

オンサイトモニタリングは、治験の実施中に実施施設で行われる。

中央モニタリングは、累積するデータの時宜にかなった遠隔的な評価であり、適切な資格を有し、教育を受けた者（データマネージャー、生物統計学者等）に補助される。

中央モニタリングプロセスは付加的なモニタリング能力を提供し、オンサイトモニタリングを補完し、その範囲及び（又は）頻度の削減を可能とすると共に、信頼性のあるデータと信頼性が無い可能性のあるデータの区別の助けとできる。

中央モニタリングに統計解析を

- ICH E6(R2) GCP Step4

中央モニタリングから累積するデータの評価は、統計的解析を含め、以下の通り利用する事ができる。

- (a) 欠測, 不整合, 外れ値, 予想外の変動の欠如及び治験実施計画書からの逸脱を特定.
- (b) 治験実施医療機関内及び施設間におけるデータの範囲及び一貫性や変動など, データの傾向を検討.
- (c) 治験実施医療機関内もしくは施設間におけるデータ収集及び報告の体系的もしくは重大な過誤; またはデータ操作の疑いもしくはデータの完全性の問題を示す可能性を評価.
- (d) 治験実施医療機関の特性及び性能指標を分析.
- (e) オンサイトモニタリング実施対象の治験実施医療機関及び (又は) プロセスを選択.

⇒Central Statistical Monitoringに対する期待

アウトライン

- 背景
- Central Statistical Monitoringとは
 - ✓ CSMとは
 - ✓ CSMのベースにある考え
 - ✓ CSMによるチェック事例
 - ✓ CSMとRBMとの違い
 - ✓ CSMの性能評価
 - ✓ CSMの課題
 - ✓ 規制当局もCSMを活用！？
- CSMの実装方法
- まとめ

CSMとは

- 収集されたデータに統計学的手法を用いて、施設間(あるいは国, 医師など)のデータを比較
- 系統的なエラーが発生していることが疑われる施設, データのねつ造・改ざん等の不正が疑われる施設を特定
- 施設訪問が必要なオンサイトモニタリングよりも低コストで実施できる点が魅力

CSMのベースにある考え

- 臨床試験では共通のプロトコルが使用され、すべての施設では、同一のCRFを用いて同じデータが収集される。
 - 各施設は同じ構造のデータを持つため、データに系統的な問題がないのならば、どの変数の分布も施設間で大きく異ならないはず
- 多変量構造や変数の時点間の関係は、改ざん・ねつ造に敏感であり、人間が再現することが難しい
 - 問題があれば統計学的なチェックで見つけられるはず
- ヒトは乱数を発生させるのが苦手である
 - 改ざん・ねつ造されたデータは、ランダム性のチェックで検出できるはず
- 臨床データベース中のすべての変数は、その意味・重要度にかかわらず、潜在的にデータ品質を示すものである。
 - 必ずしもRBMのようにリスクに関連する変数に対象を限定する必要はない

CSMによるチェック事例

- Obaは、CSMで実施可能なチェックを分類し、まとめている

検出対象のパターン	解析手法
ある時点における変数 (単変量/多変量)の分布	要約統計量, ヒストグラム, 幹葉図, 箱ひげ図, 分割表, 散布図, InlierとOutlier
繰り返し測定値の分布	要約統計量, 経時推移図, Parallel coordinate plot
数値の好み (Digit Preference)	要約統計量, 分割表, Volcano plot, ヒストグラム, 棒グラフ, Mosaic plot
来院のタイミング	
欠測データ	
有害事象の発現率	

*ObaのTable2を発表者が翻訳した.

CSMとRBMとの違い

- CSMもRBMも中央モニタリングの実施形態であり、データに基づいて介入が必要と思われる施設を特定する点では同じだが、アプローチが異なる

	Risk Based Monitoring (RBM)	Central Statistical Monitoring (CSM)
検出したいエラー	被験者保護や試験結果の信頼性に影響を及ぼす重大なエラー	<ul style="list-style-type: none"> ランダムではない系統的なエラー (分布のずれを生じるもの) データの改ざん・ねつ造などの不正
検出方法	Key Risk Indicators(KRIs)が特定の閾値を超える施設がないか確認する	他の施設と比較して異なるデータパターンを示す施設がないか確認する
利点	<ul style="list-style-type: none"> 重要なリスクの発現が疑われる施設にリソースを配分できる 当該施設に十分なデータ数があれば評価可能(他施設の状況に依存しない) 	<ul style="list-style-type: none"> KRIsのような事前の閾値設定が不要 KRIs以外のデータも利用した評価ができる
制限	KRIsでは検出が難しいタイプのエラーがある(不正など)	施設間の比較ができるだけのデータ量が必要

Sponsored Special Section by TransCelerate BioPharma: Original Research

Statistical Monitoring in Clinical Trials: Best Practices for Detecting Data Anomalies Suggestive of Fabrication or Misconduct

Therapeutic Innovation
& Regulatory Science
2016, Vol. 50(2) 144-154
© The Author(s) 2016
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2168479016630576
tirs.sagepub.com

- 178施設1554症例からなるCOPDの臨床試験の固定済みデータベースを利用
- COPDの専門医によって、7施設43症例の被験者データに対して改ざんを加えた
- そのデータベースから、規模・進捗状況が異なる4試験を作成した
- CSMで、各試験の改ざんを検出できるか性能評価を行った

Table 1. Site-Level Sensitivity, Specificity, and Positive/Negative Predictive Values.^a

	Study 2A: 61 Sites 338 Subjects 7 "Selected" Sites	Study 2: 61 Sites 627 Subjects 7 "Selected" Sites	Study 1A: 178 Sites 824 Subjects 7 "Selected" Sites	Study 1: 178 Sites 1554 Subjects 7 "Selected" Sites
Number of sites flagged (%)	11 (19%)	19 (31%)	28 (16%)	45 (25%)
Number of "selected" sites flagged (sensitivity)	3 (43%)	5 (71%)	5 (71%)	6 (86%)
Specificity	85%	74%	86%	77%
Positive (negative) predictive value	27% (92%)	26% (95%)	18% (99%)	13% (99%)

感度及び特異度が>70%

^aSensitivity: % of sites with fabricated data flagged; specificity: % of sites without fabricated data not flagged; positive predictive value: % of flagged sites with fabricated data; negative predictive value: % of sites not flagged without fabricated data.

CSMの課題

1) 施設間の症例登録のタイミングの違い

施設ごとに立ち上げのタイミングが異なり、さらに症例登録のペースも異なる。
特に試験の早期では、CSMによる施設間の比較ができない可能性がある。

2) データ量の不足

試験開始直後は十分なデータがない。また、1施設あたりの症例数が少ない場合もあり、
問題がある施設を特定できない可能性がある。

3) クリーニング未完了データの利用

実施中の試験データには、タイプミスや単位の誤りなどが含まれる。
このようなデータのエラーは時にノイズとなって真のシグナルを隠してしまうことも。

4) 施設間の系統的な差

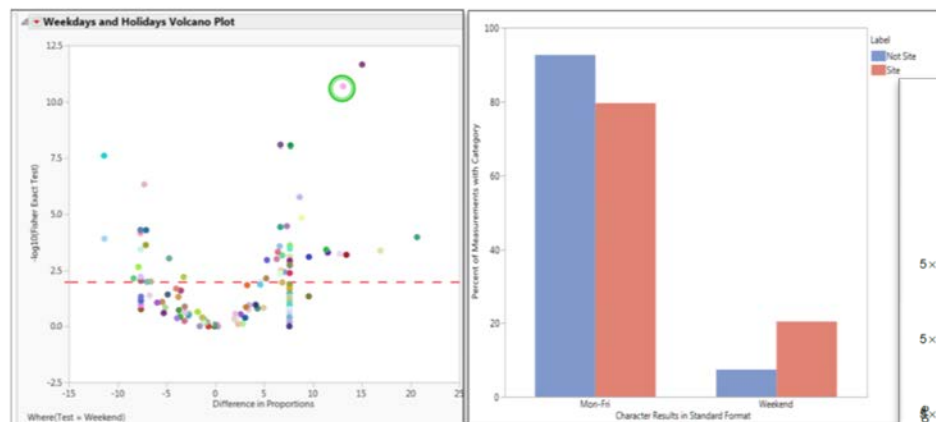
多施設共同試験では、被験者集団の社会経済的な違いや、
国家間の民族・文化的な差等によって施設間の違いが観測されることがよくある

規制当局もCSMを活用!?

FDAは、査察対象の施設選定にCSMを活用！

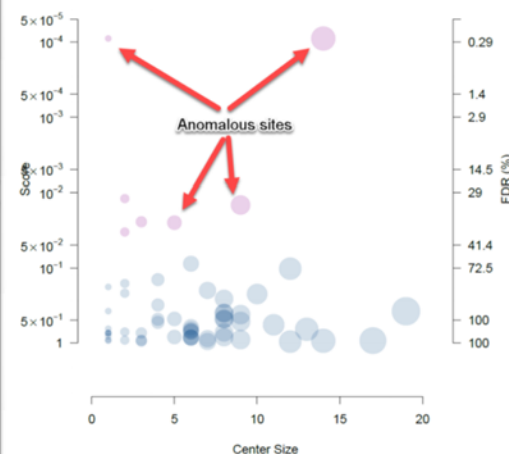
CISST Assist Example,
Proportion of Site Visits on a Weekend

FDA



Example of CRADA software output

FDA



Data from an approved product

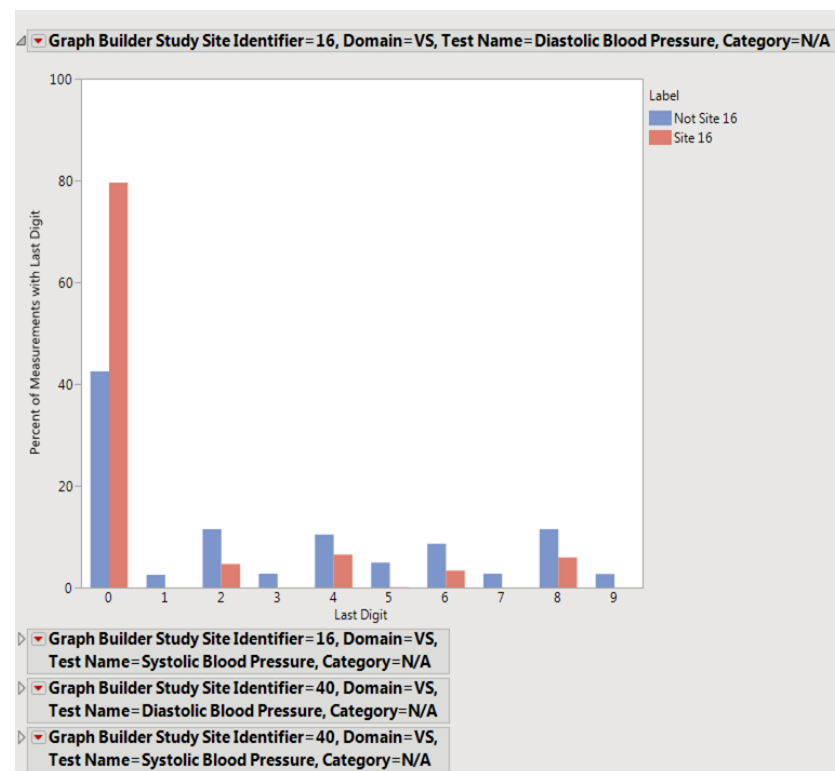
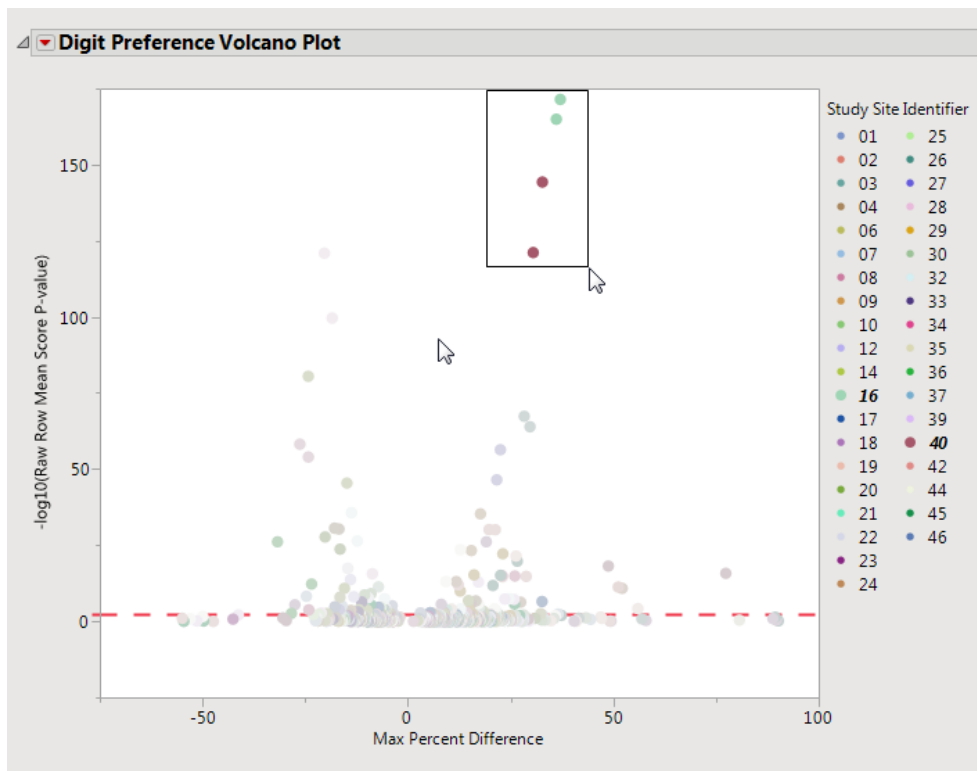
- Most identified anomalous sites (magenta) were outside of US
- Treatment affect observed primarily outside of US
- Sponsor's audit revealed problems at the two largest anomalous sites
- CISST data not available for this trial

アウトライン

- 背景
- Central Statistical Monitoringとは
- CSMの実装方法
 - ✓ JMP Clinicalによる実装
 - ✓ Rによる実装
 - ✓ SASによる実装
 - SGPPANELプロシジャ
 - 事例調査
 - スタータープログラム
 - ✓ その他の検討事項
- まとめ























JMP Clinicalによる実装

- JMP Clinicalは、臨床試験データの分析とレポート作成を簡単に行える
- RBMやCSMに関するレポートもプリセットされている



Rによる実装

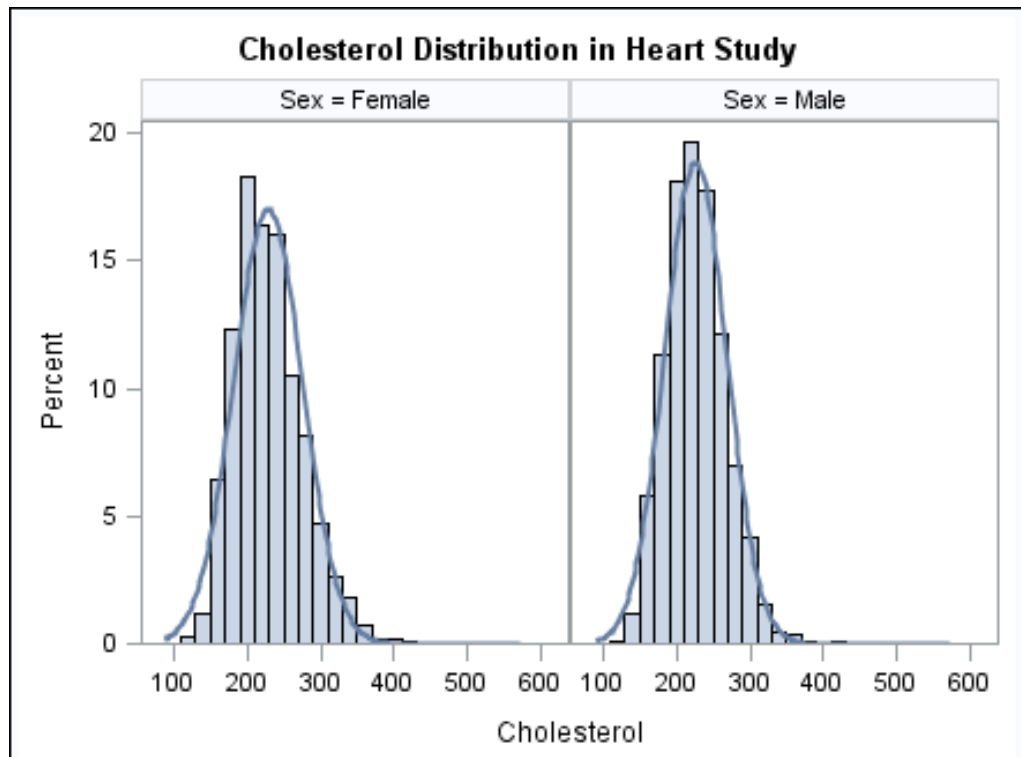
Cancer Research UK and University College London Cancer Trials Centreが
Rプログラムを公開している

Statistical Monitoring Programs for R		
Below are the programs used in Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials . Clinical trials, Volume 10 Issue 5 October 2013 pp. 769 - 792.		
The links give the R code and a word document with instructions on how to run the program and interpret the output.		
Program name	Instructions	R Code
Dates: Order Checking		
Dates: Weekends and National Holidays		
Outliers		
Digit Preference: Integers		
Digit preference: Benford's law and comparison with all other sites		
Comparison of Means: Chernoff Faces and Star Plots		
Inliers		
Checking adverse event rates		
Correlation checks		
Variance checks		
Categorical variables		

SASによる実装：SGPANEL

施設別のデータを比較するうえで，SGPANELプロシジャが有用

```
proc sgpanel data=sashelp.heart noautolegend;  
  title "Cholesterol Distribution in Heart Study";  
  panelby sex;  
  histogram cholesterol;  
  density cholesterol;  
run;
```



SASによる実装：事例調査

- まだ、少ない？
 - ✓ Lex Jansenのサイトで検索したが一報だけ



SAS Proceedings (1976 - present) ... and more

This searches **31684** papers from SAS Global Forum, SUGI, PharmaSUG, NESUG, SESUG, PhUSE, WUSS, MWSUG, PNWSUG and SCSUG. 📄

Google Custom Search



Perform a [search](#) for SAS papers based on title, author or keywords.

[Lex Jansen](#) is a [SAS](#) employee. The views expressed on this website do not represent the views of [SAS](#).
[Contact me](#).

11957 papers presented at [SASGF/SUGI](#) 1976-2018.

SAS Global Forum 2019
April 28 - May 1, Dallas, TX

3034 papers presented at [PharmaSUG](#) 1997-98, 2000-2018.

PharmaSUG 2019
June 16-19, Philadelphia, PA

258 papers presented at [PharmaSUG China](#) 2012-2017.

PharmaSUG China 2018
August 31 - Sept 1, Beijing, China

<https://www.lexjansen.com/>

A statistics-based tool to inform risk-based monitoring approaches

Laura Williams
Senior Statistical Programmer
CROS NT

PhUSE US Connect, Raleigh
June 5th, 2018

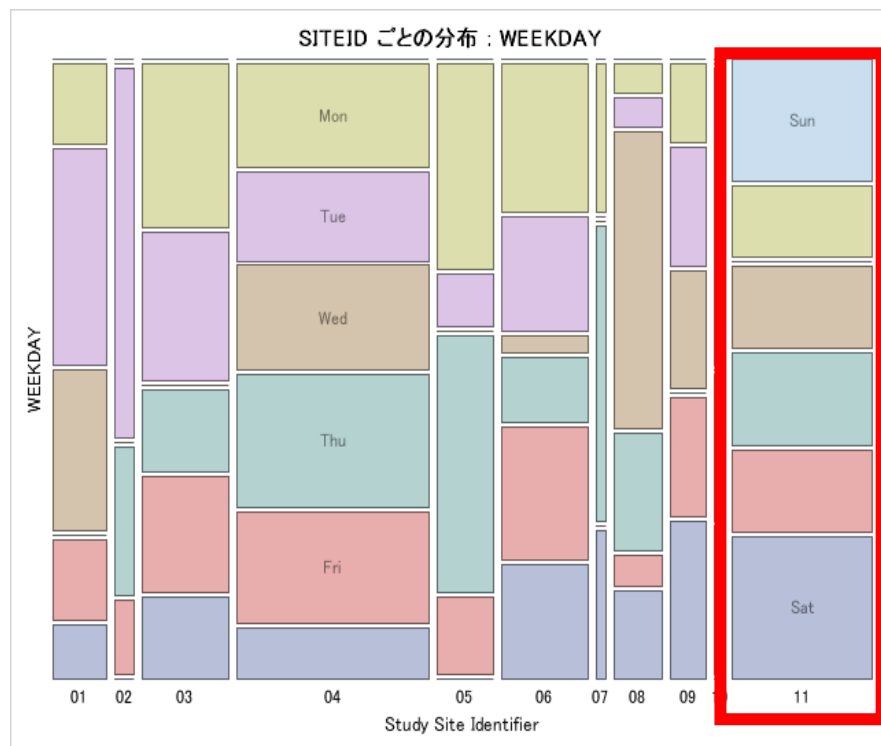


SASによる実装：スタータープログラム

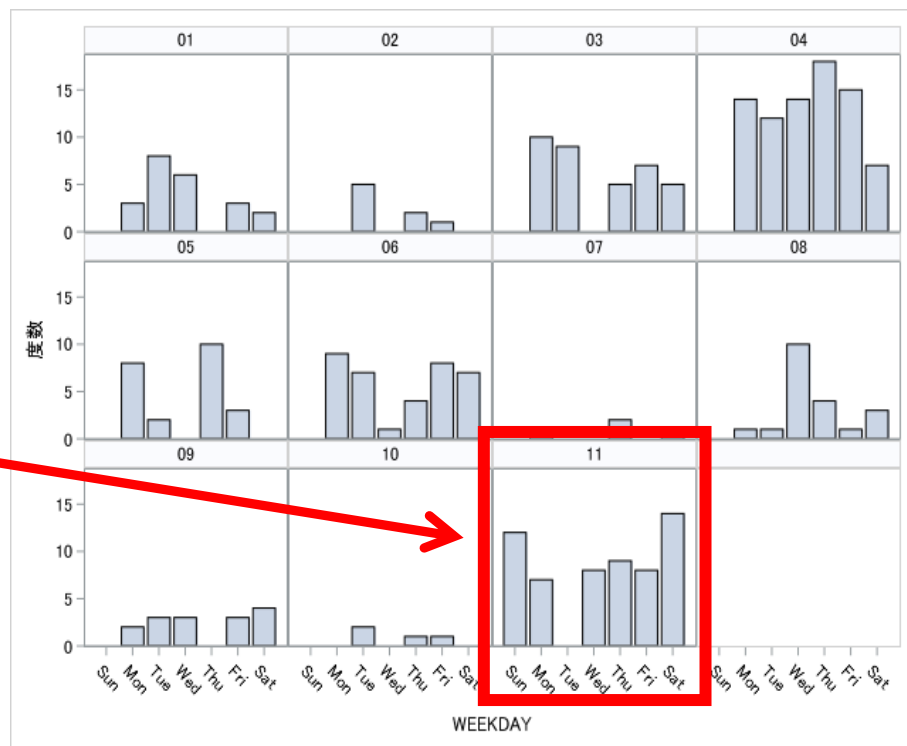
JMP Clinical レポート名	機能の概要	スターター プログラム名	使用 ドメイン
Weekdays and holidays	来院日やデータ収集日が休日に偏っている施設がないか確認	weekdays.sas	DM, SV
Birthday and Initials	重複登録が疑われる被験者がいないか確認	birthday.sas	DM
Constant Findings	複数の来院間において検査値が不変である被験者がいないか確認	constant.sas	DM, VS
Duplicate Records	同一施設内又は同一被験者に関連する複数の検査値(例えば拡張期 血圧と収縮期血圧)の重複がないか確認	duplicate.sas	DM, VS
Digit Preference	検査値の特定桁の数値の出現傾向が異なる施設がないか確認	digit_preferenc e.sas	DM, VS
Multivariate Inliers and Outliers	複数の変数から変数間の相関を考慮したマハラビス距離を算出し, InlierとOutlierがないか確認	multivariate.sas	DM, VS
Summary Statistics	検査値の要約統計量が他施設と異なる施設がないか確認	summary.sas	DM, VS
Finding Time Trends	検査値の経時推移が特異な傾向を示す施設や被験者がいないか確認	time_trends.sa s	DM, VS
Perfect Scheduled Attendance	来院日(Study day)のパターンが他施設と異なる施設がないか確認	schedule.sas	DM, SV
(Kirkwoodらの論文)	有害事象の報告が過大または過少な施設がないか確認	ae_rate.sas	DM, AE

スタータープログラム：weekday.sas

- 来院日が休日に偏っている施設がないか確認



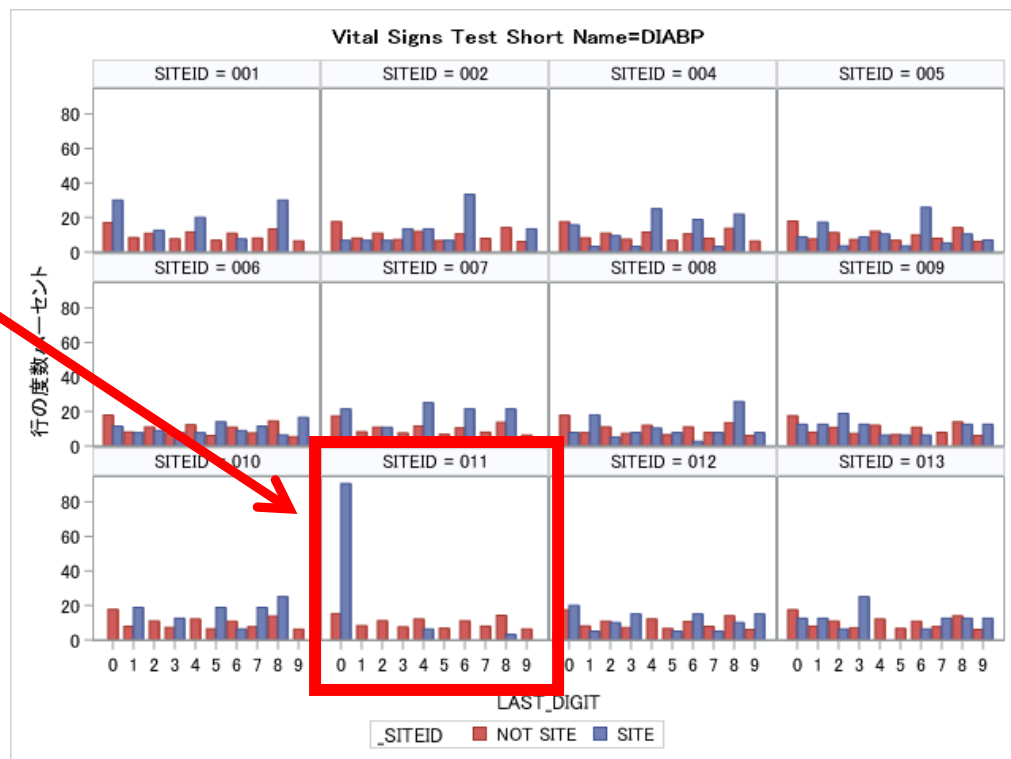
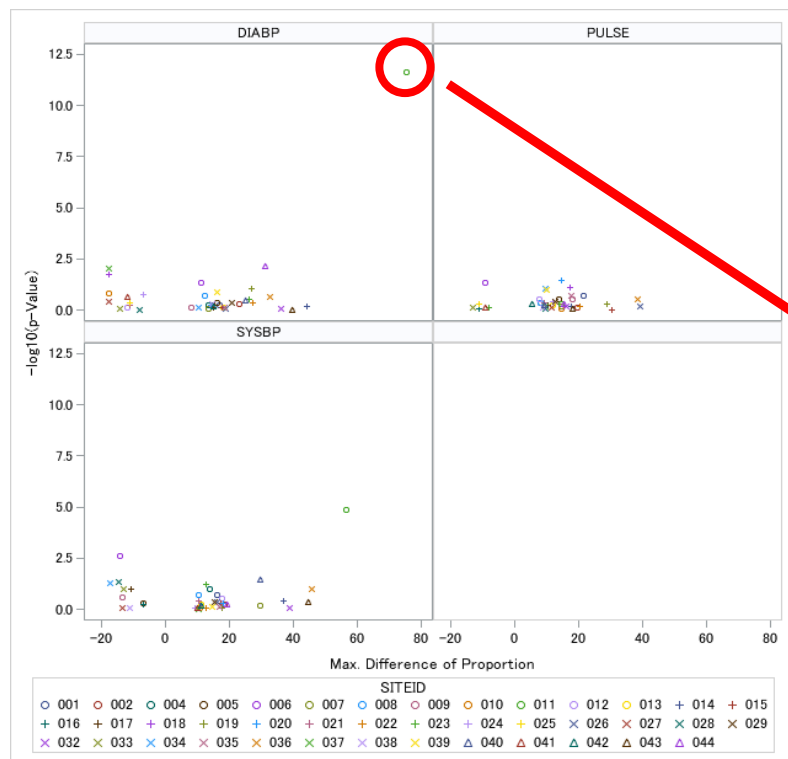
縦軸：曜日別の割合
横軸：施設ID



縦軸：来院度数
横軸：曜日
パネル：施設

スタータープログラム： digit_preference.sas

- 検査値の特定桁の数値の出現傾向が異なる施設がないか確認



縦軸： $-\log_{10}(p\text{値})$

横軸：0-9の割合の差の最大値

パネル：検査項目

(当該施設 vs その他の施設で検定)

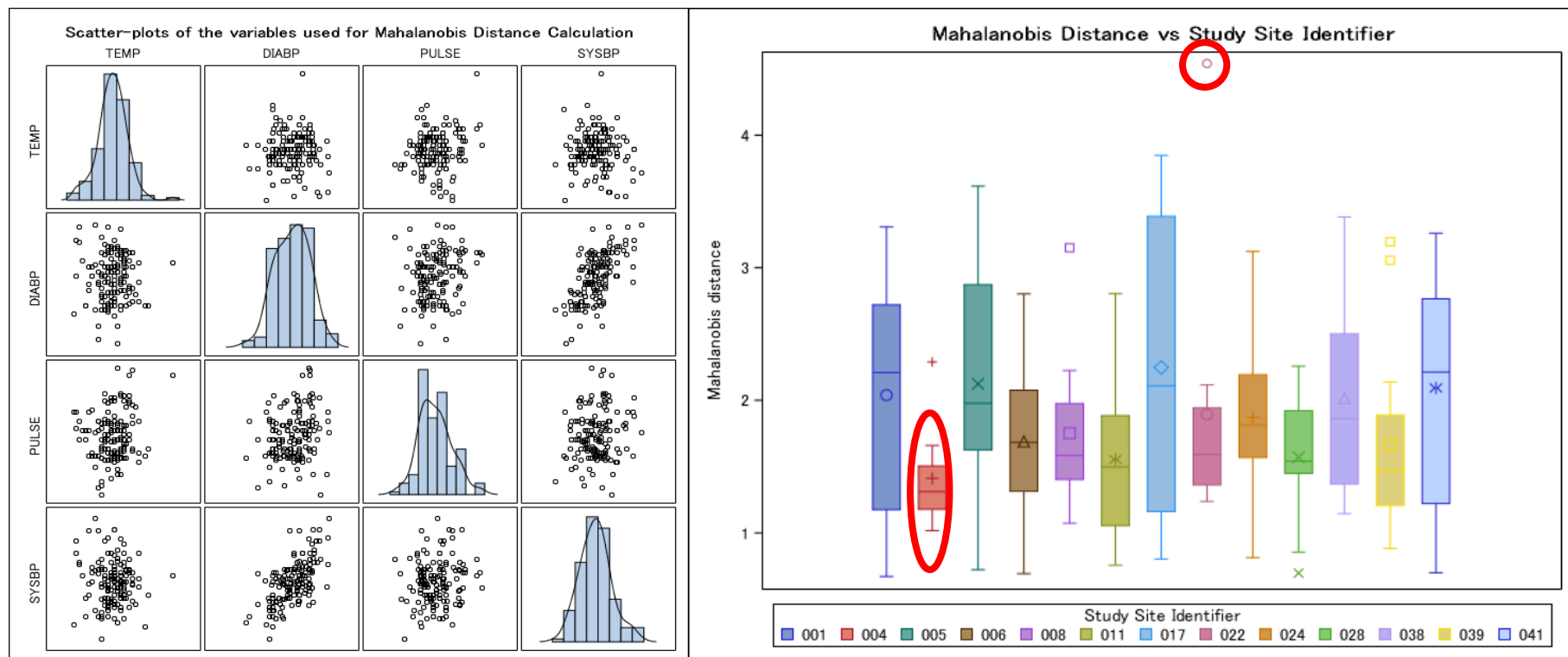
縦軸：出現割合

横軸：最下位桁の数字

パネル：施設

スタータープログラム：multivariate.sas

- 複数の変数から相関を考慮したマハラビス距離を算出し、InlierとOutlierがないか確認

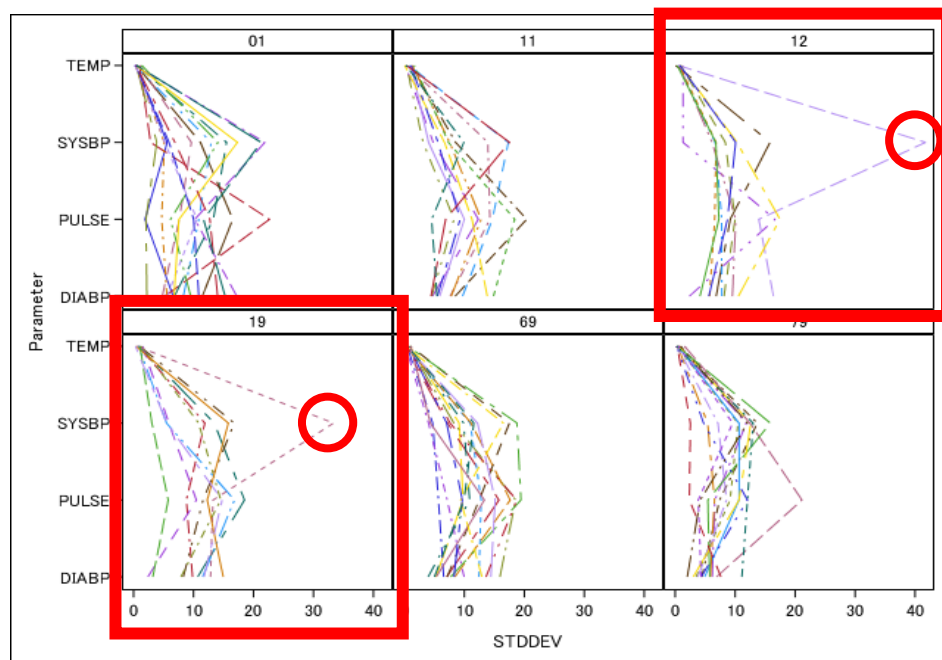
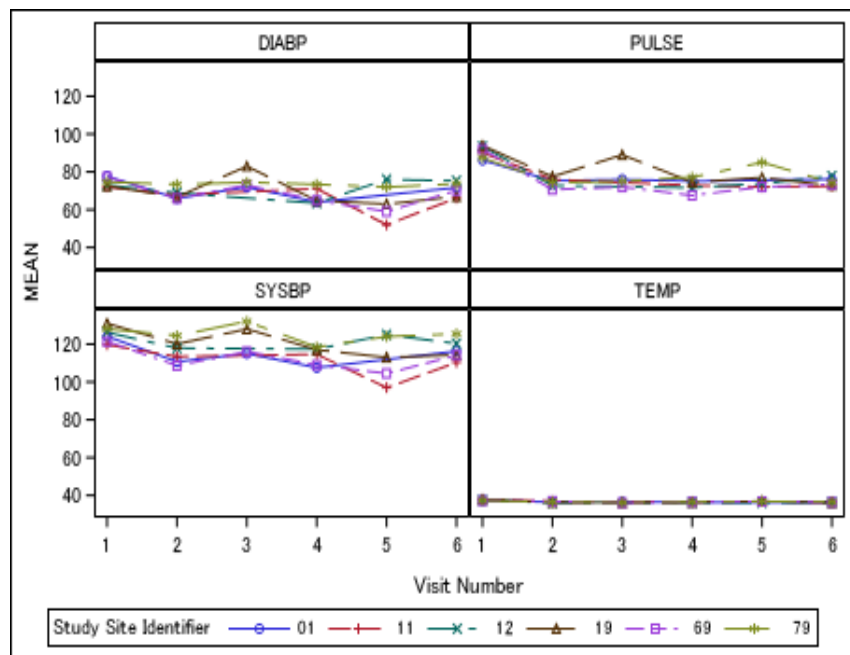


マハラビス距離の算出に用いた
変数の散布図行列及びヒストグラム

縦軸：マハラビス距離
横軸：施設ID

スタータープログラム : time_trends.sas

- 検査値の経時推移が特異な傾向を示す施設・被験者がいないか確認

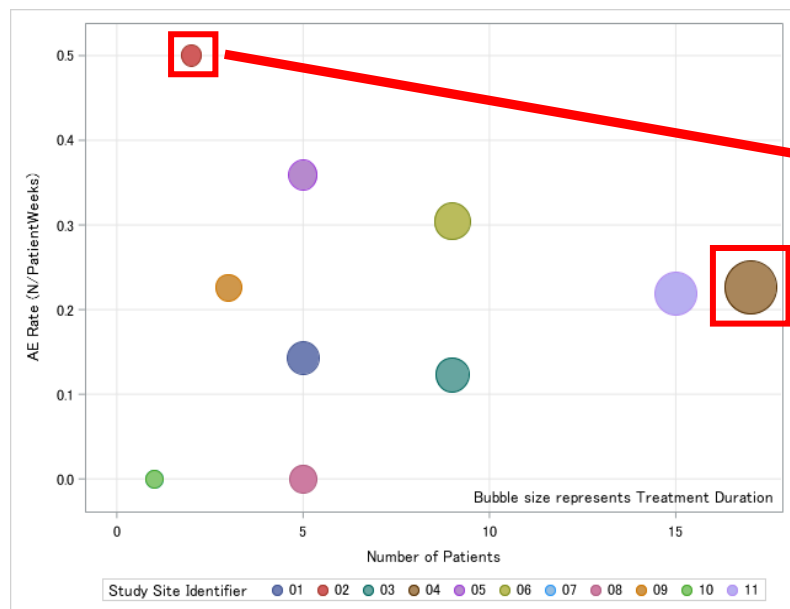


縦軸：平均値(施設別)
横軸：VISIT
パネル：検査項目

縦軸：検査項目
横軸：標準偏差(被験者別)
パネル：施設

スタータープログラム：ae_rate.sas

- 有害事象の報告が過大または過少な施設がないか確認



Study Site Identifier	Number of Patients	Patient Weeks	Total Number of Adverse Events	Number of Patients Experienced any AE	AE Proportion	AE Rate (N per PatientWeeks)
02	2	2.00	1	1	0.50	0.50
05	5	5.57	3	2	0.40	0.36
06	9	9.86	4	3	0.33	0.30
09	3	4.43	1	1	0.33	0.23
04	17	22.14	5	5	0.29	0.23
11	15	13.71	4	3	0.20	0.22
01	5	7.00	1	1	0.20	0.14
03	9	8.14	1	1	0.11	0.12
07	1	1.00	0	0	0.00	0.00
08	5	5.00	0	0	0.00	0.00
10	1	1.00	0	0	0.00	0.00

縦軸：有害事象の発現率
横軸：施設の被験者数
バブルサイズ：施設の投与期間(週)

施設別の有害事象の要約表
(プロットデータ)

CSMの実装：その他の検討事項

プロセスの検討も必要

- どのタイミングで、どのようなCSMチェックを実施するのか
- CSMへの入力となるデータの品質をどのように担保するのか
- 結果をどのような専門性・役割を持ったチームで解釈するのか
- エラーが見つかった場合、どのようなアクションをとるのか
- CSMに関連する一連の作業の記録をどう残すのか
- :

これらのプロセスを、SOPやモニタリング計画書に反映する必要がある

アウトライン

- 背景
- Central Statistical Monitoringとは
- CSMの実装方法
- まとめ

Take home message

- SASを始めようCentral Statistical Monitoring
 - ✓ 中央モニタリングへのニーズ・期待の高まり
 - ✓ 中央モニタリングにおける統計学的手法の有用性
 - ✓ ODS Statistical Graphicsの登場・充実
 - ✓ スタータープログラムの提案
(SASユーザー総会サイトで公開予定)
- 臨床試験に携わるSASユーザーは、
品質を担保するためのモニタリング活動にも
貢献できるチャンスがある！

参考文献

- ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) Integrated Addendum, November 2016 <<https://www.pmda.go.jp/files/000215414.pdf>>
- 厚生労働省. 臨床研究法について <<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>>
- U.S. Department of Health and Human Services. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development (2014) <<https://aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development>>
- Nicole S, Brett W, Joanne B, *et al.* Evaluating Source Data Verification as a Quality Control Measure in Clinical Trials. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2014; 48(6) 671-680.
- George S. Data Fraud in Clinical Trials. Clin Investig (Lond). 2015; 5(2):161-173.
- Buyse M, George SL, Evans S, *et al.* The role of biostatistics in the prevention, detection and treatment of fraud in clinical trials. Stat Med. 1999; 18(24):3435-51.
- Zink R. Risk-Based Monitoring and Fraud Detection in Clinical Trials Using JMP® and SAS®. 2014
- SAS Institute Inc. Online Documentation for JMP®Clinical.
< http://www.jmp.com/support/downloads/JMPC62_documentation/wwhelp/wwhimpl/js/html/wwhelp.htm>
- Oba K. Statistical challenges for central monitoring in clinical trials: a review. Int J Clin Oncol. 2016 Feb; 21(1):28-37.
- Venet D, Doffagne E, Burzykowski T, *et al.* A statistical approach to central monitoring of data quality in clinical trials. Clin Trials. 2012; 9(6):705-13.
- Timmermans C, Doffagne E, Venet D, *et al.* Statistical monitoring of data quality and consistency in the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group Trial. Gastric Cancer. 2016; 19(1):24-30.
- Buyse M. Centralized Statistical Monitoring As a Way to Improve the Quality of Clinical Data. Applied Clinical Trials. Mar 24, 2014. <<http://www.appliedclinicaltrials.com/centralized-statistical-monitoring-way-improve-quality-clinical-data>>
- Laura W, Giulia Z. A statistics-based tool to inform risk-based monitoring approaches. PhUSE US Connect, Raleigh 2018.
< <https://www.lexjansen.com/phuse-us/2018/tt/TT13.pdf>>

参考文献

- David K, Anne S., Gaurav S, *et al.* Statistical Monitoring in Clinical Trials : Best Practices for Detecting Data Anomalies Suggestive of Fabrication or Misconduct. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2016; 50(2) 144-154.
- US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations- A Risk-Based Approach to Monitoring, August 2013 <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf> >
- European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. 2011.
<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf>
- Lex Jansen's website. <<https://www.lexjansen.com>>
- Kirkwood A, Cox T, Hackshaw A. Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials. Clin Trials. 2013; (5):783-806. <R-programs are available at: <http://www.ctc.ucl.ac.uk/Training.aspx>>
- SAS Institute Inc. JMP®Clinical Fact Sheet.
<<https://www.jmp.com/content/dam/jmp/documents/jp/software/jmp-clinical/jmp-clinical5-product-brief-ja.pdf>>
- 福升 悠一, 藤田 侑子, 畑山知慶, *et al.* JMP Clinicalを用いるための情報の整理ーセントラルモニタリングでの活用を目指してー. JMP Discovery Summit 2017 <<https://community.jmp.com/kvoqx44227/attachments/kvoqx44227/discovery-ja-2017-content/19/1/D4-Yuichi-Fukumasu.pdf>>
- SAS Institute Japan KK. SAS Technical News 2009 summer.
< <http://www.sas.com/offices/asiapacific/japan/periodicals/technews/pdf/09sum.pdf>>
- SAS Institute Inc. SAS Help Center SAS 9.4 ODS Graphics Procedures Guide, 6th edition.
<http://documentation.sas.com/?cdcId=pgmsascdc&cdcVersion=9.4_3.3&docsetId=grstatproc&docsetTarget=n0zgx9a7en0g5vn1tjpja6sxdwr.htm&locale=ja >
- Maura S, Charles D, Gary K. Categorical Data Analysis Using SAS, Third Edition. 2012.
- Paul S. Assuring Data Integrity and Data Quality in Sponsor Submissions. PhUSE US Connect, Raleigh 2018.
<<https://www.lexjansen.com/phuse-us/2018/rg/RG12.pdf>>
- CluePoints Inc. FDA Signs Agreement with CluePoints to Explore a Data-Driven Approach to Quality Oversight in Clinical Trials. <<http://cluepoints.com/fda>>

(すべてのURLは、2018年7月10日にアクセスを確認した。)