

# 中間解析実施とデータ・モニタリング委員会 運営のためのガイダンス

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  
日本 CRO 協会 統計・DM ワーキンググループ  
合同タスク

2012年 6月

## 目次

1. はじめに.....	2
2. 中間解析をともなう臨床試験の実施体制 .....	4
2.1 治験依頼者の責務 .....	5
2.2 SAC の責務 .....	6
2.3 DMC 事務局の責務.....	6
3. 中間解析の実施.....	9
3.1 中間解析の準備 .....	9
3.2 中間解析の実施 .....	11
3.3 追加解析.....	11
3.4 記録の作成と保管 .....	11
3.5 中間解析実施の全体的フロー .....	11
4. DMC 会議の開催 .....	13
4.1 事前準備.....	13
4.2 DMC 会議 .....	13
4.3 DMC 勧告書の作成.....	14
4.4 記録類の保管.....	14
4.5 保管資料の移管 .....	14
4.6 DMC 会議開催の全体的フロー .....	14
5. おわりに.....	16
付録.....	18
文献.....	21

## 1. はじめに

データ・モニタリング委員会 (Data Monitoring Committee, DMC) とは、進行中の臨床試験の中で蓄積されるデータを定期的にレビューし、その結果に基づいて試験継続の適切性や計画変更の必要性を治験依頼者に勧告するために設置される専門家委員会である (Ellenberg *et al.*, 2002). DMC は臨床試験を計画、実施する治験依頼者の内部、外部いずれにでも設置することができる。検証的試験では、通常治験依頼者とは独立の外部機関に DMC を設置して、その独立性を担保するべきである。

DMC は、臨床試験においてモニタリングの役割を担っている。ここでのモニタリングとは、試験の質の監視と関係したモニタリングではなく、試験治療の比較のために割付を明らかにするモニタリング (中間解析) を指す (ICH, 1998). 効果安全性評価委員会 (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) と呼ばれることもある。DMC は、通常、治療領域の専門知識を有する医学専門家、臨床試験や試験データの逐次解析の統計的方法論についての知識を有する生物統計専門家、被験者に対する危険性の高い試験の場合には、臨床試験の計画、実施、解釈についての知識を有する臨床倫理の専門家などで構成される。

DMC の最も基本的な責務は、臨床試験の中間データをレビューし、被験者の利益を保護することを第一義として、試験を計画通りに続行することの適切性に関して治験依頼者に勧告を行なうことである。試験を継続してよいが、安全性上の懸念や実施上の問題が理由で、試験デザインの一部を変更すべきという勧告 (たとえば、低用量への変更や追跡不能を減らすための手順の変更) を DMC が行なうこともある (Ellenberg *et al.*, 2002). 近年、欧米を中心に急速に普及しつつあるアダプティブ・デザインにおいても、DMC は重要な役割を果たす。アダプティブ・デザインは、臨床試験の継続中に、その試験で集積されているデータに基づいて、試験の妥当性およびインテグリティを損なうことなく、試験デザインのいくつかの側面の変更方法を決定する多段階 (ステージ) 試験デザインとして定義される (Dragalin, 2006). 試験デザインの変更には、被験者の割付け比率の変更、特定の治療群の中止を含めた用量設定、主要評価変数の変更、目標症例数の再設定などが含まれる。

欧米では中間解析の利用は 1960 年代から始まり、そのノウハウも蓄積されている。本邦では、これまで大規模で長期間に及ぶ臨床試験がほとんど行なわれてこなかったため、中間解析の利用機会は限られていた。しかしながら、近年では、抗癌剤以外でも、死亡や心事故などの真のエンドポイントを観察する臨床試験が増加したことに加え、2000 年以降 EDC (Electronic Data Capture) の普及にともなって収集、クリーニングされたデータが迅速に活用可能となり、中間解析の利用機会が広がった。

このように、臨床試験で中間解析を活用する機会が増えてきている現状において、被験者の利益を保護するとともに情報の機密性を保持し、臨床試験が科学的かつ倫理的な観点から適切に実施されることを監視する DMC の役割は益々その重要性を増してきている。治療領域の薬効評価に精通し臨床試験の逐次解析の統計的方法の知識と経験を有する生物統計専門家は、その中で中心的役割を果たすことになる。しかしながら、日本では DMC 委員として必要な専門知識や経験を有した生物統計専門家は限られている。また DMC の統計専門委員が盲検解除をともなう中間解析を実際に行なうケースは少ない。

このような状況では、治験依頼者と独立した統計解析センターの役割を CRO (Contract Research Organization) に委託して、中間解析の実施とともに DMC と連携して中間解析の機密情報を厳重に管理することが現実的な対応と考えられる。臨床試験のオペレーション・バイアスを最小化して中間解析を計画、準備

及び実施する上で、治験依頼者が留意すべき事項について一定の議論はあるものの（日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会, 2009), 統計解析センターとDMC 運営のサポート機能の役割を担う CRO と協働し、個々の詳細な業務や役割分担を双方が十分に認識しておくように詳細な手順を確立する必要がある。中間解析業務を委託する側(治験依頼者)及び受託する側(CRO)が、中間解析を抜け漏れなく協働で準備、実行できるような実務に即した指針が望まれる。

日本製薬工業協会（JPMA）と日本 CRO 協会（JCROA）は、検証的臨床試験で盲検解除をともなう中間解析が行なわれる場面を想定して、治験依頼者及び CRO が安心して中間解析を実施し DMC を運営するための協働ガイドランスを作成した。

この指針を活用して経験を積むことによって、本邦における更なる臨床試験環境の基盤整備が進むことを期待する。

## 2. 中間解析をともなう臨床試験の実施体制

中間解析は、正式な試験完了の前に実施する安全性または有効性についての治療群間の比較を意図した解析である (ICH, 1998)。この解析には割り付けを明らかにしたデータへのアクセスが必要になり、機密性を担保できる手順に従って実施しなければならない。中間解析の結果が試験完了前に漏洩すると、試験治療の比較にバイアスをもたらす危険性があるため、中間解析後の試験運営に中間解析結果を必要としない関係者が知ることがないようにするなど、情報管理にはとくに配慮すべきである。

中間解析をともなう検証的臨床試験では、被験者の利益を保護するとともに情報の機密性を担保して、試験のインテグリティを保持するために、治験依頼者および治験実施機関から独立した DMC を設置する。DMC は、中間解析の目的に応じて、安全性モニタリング、試験の進行状況の確認、有効性評価などをおおして、治験依頼者に試験の継続、変更、または中止を勧告する責務を負う。日本においては、治験依頼者と DMC の独立性を確保し、業務を円滑にすすめるために、DMC における中間解析関連業務をサポートする第三者機関としての CRO の重要性が高まっている。この CRO は、具体的には盲検解除データの解析を実施して、解析結果を DMC に報告する統計解析センター (Statistical Analysis Center, SAC) としての役割、ならびに DMC 事務局の運営を担う。治験依頼者、DMC、CRO (DMC 事務局および SAC) の関係を要約して図 1 に示す。モニタリングやデータマネジメントなどの試験運営業務を CRO に委託することもあり、その場合、試験運営業務を受託した CRO は治験依頼者と同じ立場として考える。また、SAC 業務と DMC 事務局業務は、同一の CRO に委託することも、別の CRO に委託することもある。

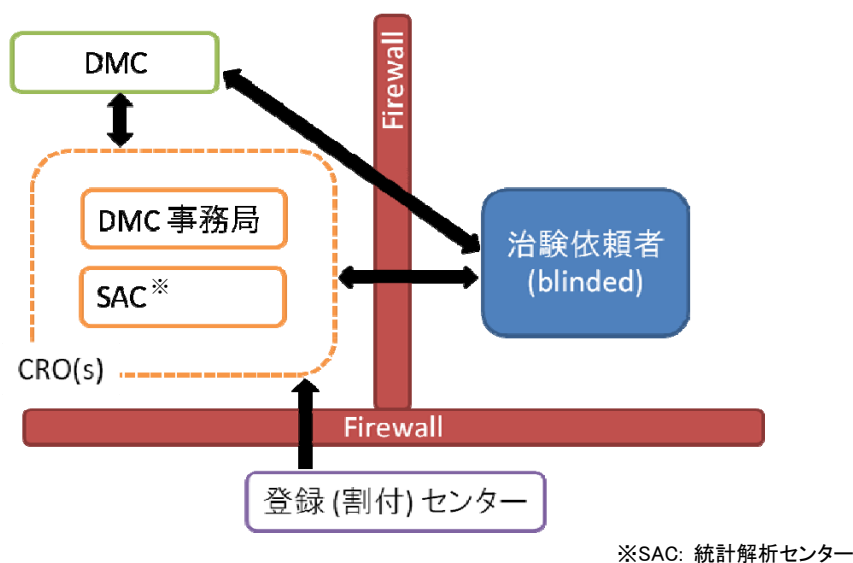


図 1. DMC, 治験依頼者, CRO の関係

中間解析をともなう臨床試験の業務の流れ (例示) を図 2 に示す。大まかな流れは以下のとおりである。中間解析をともなう臨床試験を計画するときには、治験依頼者は、DMC の各委員を選定するとともに、SAC および DMC 事務局の業務を委託する CRO の選定を開始する。治験実施計画書が固定され、DMC の各委員が確定すると、治験依頼者は、DMC charter および中間解析用の統計解析計画書 (Statistical Analysis Plan

for Interim Analysis, IA-SAP) を作成し, DMC の承認を得て最終化する. SAC および DMC 事務局を委託する CRO が確定すると, 治験依頼者は, SAC および DMC 事務局とともに, 中間解析の業務手順書を作成し, 合意を得る. DMC は, 通常, 患者登録開始までに正式に設置しなければならないため, DMC kick-off 会議を患者登録開始前に開催し, DMC charter, IA-SAP, 中間解析業務手順書の内容を関係者間で確認する. DMC charter, IA-SAP, 中間解析業務手順書は DMC kick-off 会議前に最終化しておくことが望ましいが, 遅くとも患者登録が開始される前に正式に固定しなければならない. 中間解析の対象となる症例データが得られると, 治験依頼者は, 対象となるデータセットを SAC に提供する. SAC は, 登録 (割付) センターから, 割り付け表 (治療コード) を受領して解析を実施する. DMC 会議において, SAC は中間解析結果を DMC に報告し, DMC はその結果に基づいて, 治験依頼者に試験の継続, 変更, または中止を勧告する. 治験依頼者は DMC からの勧告に対する諾否を決定し, DMC に報告する. DMC 会議終了後, DMC 事務局は, 会議資料および議事録を封印して保管し, 治験依頼者が最終解析のために盲検を解除したあとに移管する.

以下では, DMC と治験依頼者との独立性を確保して業務を遂行するための, 治験依頼者, SAC, DMC 事務局のそれぞれにおける責務について述べる. DMC の責務および中間解析を実施するための全般的ガイダンスについては, 「日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 (2009)」を参照されたい.

## 2.1 治験依頼者の責務

治験依頼者では, 中間解析をとまなわないう試験と同様に, 試験運営のために各部署から任命される担当者からなるスタディチームが業務を遂行する. 試験の運營業務を CRO に委託する場合, その CRO はスタディチームの一員として責務を負う. スタディチームは, 臨床開発担当者, モニタリング担当者, 統計担当者, 解析担当者, データマネジメント担当者などから構成され, DMC, SAC, DMC 事務局が責務を遂行するために必要なリソースを提供し, 以下の責務を負う.

- DMC charter を作成し, DMC の承認を得て最終化する.
- IA-SAP を作成し, DMC の承認を得て最終化する.
- DMC 事務局および SAC とともに, 中間解析業務手順書を作成し, 双方の合意を得て最終化する.
- 試験をモニタリングし, 試験データを収集する.
- 割付情報を含まない CRF データセットまたは解析データセット<sup>[注]</sup>を, 変数名や構造を解説した文書とともに SAC に提供する.

[注] CRF データセット: CRF から直接得られるデータ (CDISC 標準では SDTM に相当)

解析データセット: 解析を行なうために CRF データセットに基づき生成されたデータ (CDISC 標準では ADaM に相当)

- DMC 会議および関連する会議の日程を調整する.
- 担当分の会議資料を DMC 事務局に提出する.
- DMC 会議の Open session の議事録案を校閲する.
- DMC からの勧告に対して決定した治験依頼者の諾否を, DMC に報告する.

スタディチームと DMC の独立性確保や情報管理のために, DMC とスタディチームの間の連絡を担当する DMC リエゾンを設置することもある. DMC リエゾンは, 当該試験の計画および運営に携わっていない治験依頼者のなかから選出され, DMC とスタディチーム間の連絡の記録をとり, それを保持するとともに, DMC が審議に必要な情報やリソースを時宜にかなって利用できるようにすることに責務を負う.

## 2.2 SAC の責務

SAC は、以下の責務を負い、これらを遂行するために、統計担当者および解析担当者をはじめ、必要なリソースを確保する。

- 治験実施計画書, DMC charter および IA-SAP を理解する。
- DMC 事務局, 治験依頼者とともに. 中間解析業務手順書を作成する。
- 治験依頼者から, 割付情報を含まないCRFデータセットまたは解析データセットを受領する。
- 登録 (割付) センターから, 割り付け表 (治療コード) を受領する。
- IA-SAP に従って中間解析を実施し, 中間解析結果を保証する. DMC から追加解析の依頼がある場合には, 必要に応じて追加解析を実施し, その結果を保証する。
- 中間解析結果をもとに会議資料を作成し, DMC 事務局に提出する。
- DMC 会議に出席し, 中間解析結果を報告する。
- DMC 会議 (Open session および Closed session) の議事録案を校閲する。
- 治験依頼者が最終解析のために盲検を解除するまで, 割り付け情報および中間解析結果の機密性を確保する. 追加解析を実施した場合には, 実施の有無とその内容, 結果の機密性も確保する。

## 2.3 DMC 事務局の責務

DMC 事務局は、以下の責務を負い、これらを遂行するために必要なリソースを確保する。

- 治験実施計画書, DMC charter を理解する。
- SAC, 治験依頼者とともに. 中間解析業務手順書を作成する。
- DMC 開催予定日から逆算して各業務のスケジュールを設定し, 関係者間で合意する。
- DMC 会議資料を SAC および治験依頼者から受領し, DMC へ提供する。
- DMC 会議 (Open session および Closed session) に出席して議事録案を作成し, 出席者の校閲を受けて最終化する。
- DMC 会議の Closed session において, 勧告書案を作成し, DMC の校閲を受けて最終化する。
- 治験依頼者が最終解析のために盲検を解除するまで, 会議資料および議事録の機密性を確保する。

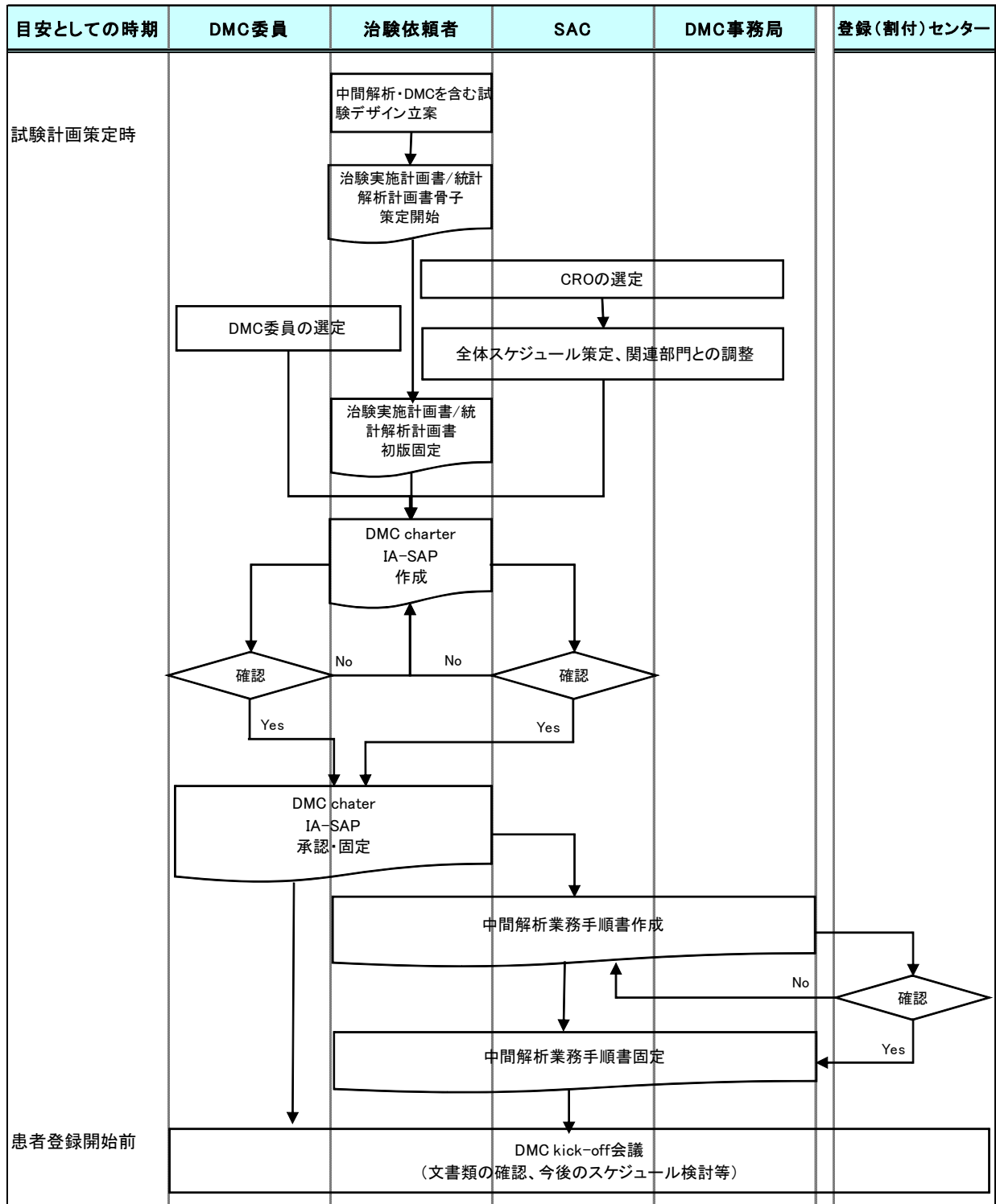


図2 中間解析をともなう臨床試験の業務の流れ(1)



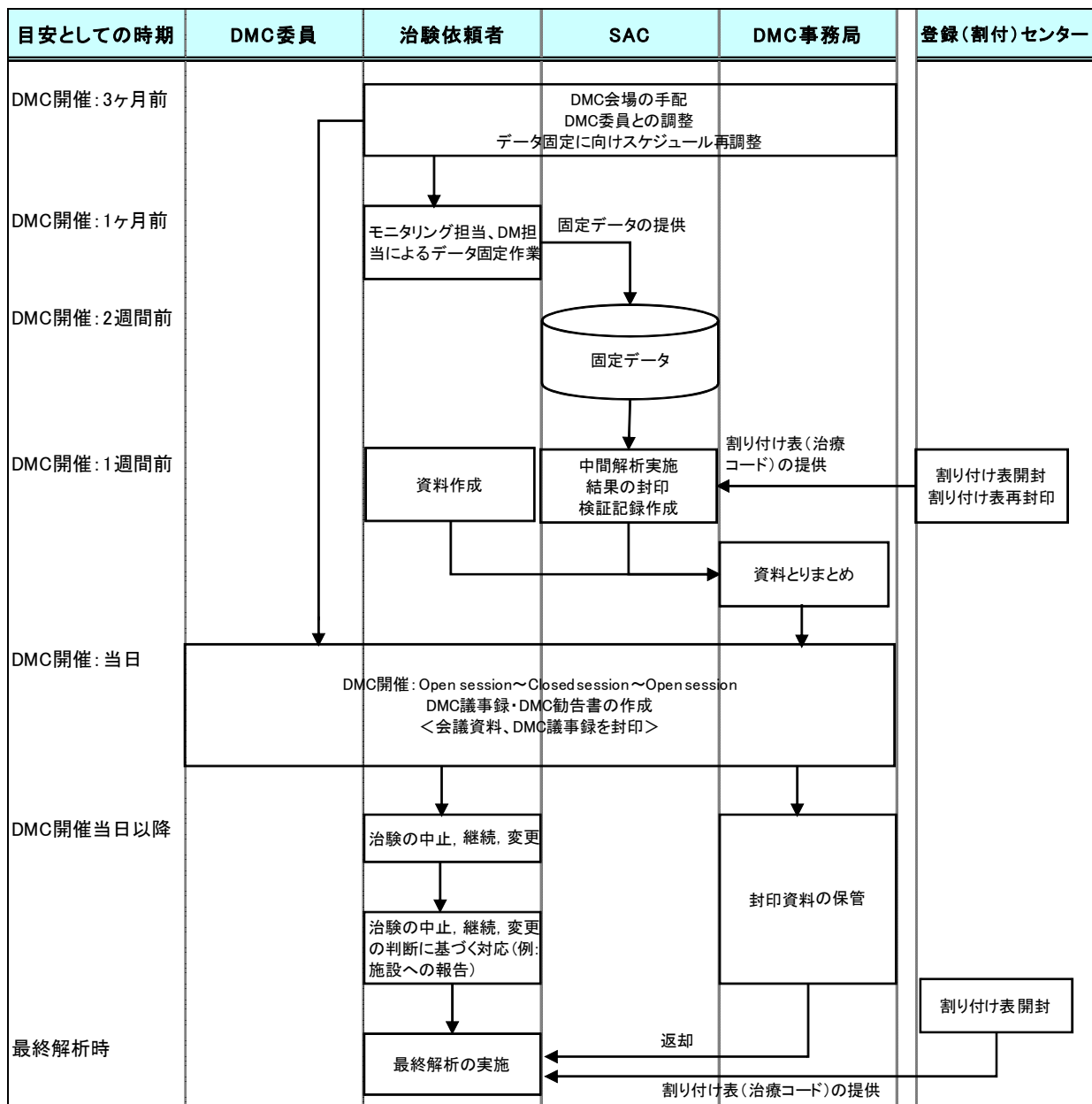


図2 中間解析をとまなう臨床試験の業務の流れ(2)

### 3. 中間解析の実施

#### 3.1 中間解析の準備

中間解析の実施および DMC の運営を正確かつ円滑にするためには、DMC charter, IA-SAP, 中間解析業務手順書などの文書を事前に整備し、相互に確認しておくこと、機密性を確保できる解析環境を構築しておくことが重要である。以下に、中間解析の準備段階における文書の整備、実施手順確認のための DMC kick-off 会議の開催、機密性確保のための Firewall の構築、解析プログラムの作成と検証について述べる。

##### 3.1.1 文書の整備

###### DMC charter

DMC charter は、DMC の設置目的、役割および責任、運営手順の詳細を規定する文書であり、治験依頼者が作成し、DMC が内容を確認した後に、両者の承認を得て最終化する。DMC charter には、DMC の設置目的、役割および責任、DMC の構成および任期、利益相反の開示、DMC 会議および予定、コミュニケーションの方法を標準的に明記する。DMC charter については、FDA ガイダンスおよび EMA ガイドラインに詳細な解説があり、Ellenberg *et al.* (2002) や Gaydos *et al.* (2009) ではサンプルやテンプレートが提供されている。

###### IA-SAP

IA-SAP は、中間解析のための統計解析計画書であり、治験実施計画書の中間解析の項ならびに DMC charter を補完し、技術的な詳細をはじめ、中間解析の回数、実施時期、アダプテーションの基準などを記載する文書である。IA-SAP は、治験依頼者の統計担当者が作成し、DMC の統計専門委員の承認を得て最終化する。

###### 中間解析業務手順書

中間解析業務手順書は、中間解析の実施および DMC 運営のための業務手順の詳細を記載し、DMC charter を補完する文書である。治験依頼者は、SAC および DMC 事務局とともに、中間解析業務手順書を作成し、三者の合意を得て最終化する。中間解析業務手順書には、少なくとも次の点を規定しておく。

- 中間解析の目的
- 中間解析業務手順の概要
- 中間解析における組織体制と業務分担
  - 業務の分担およびスケジュール
  - 機密性保持のための体制
- 中間解析の実施にあたり必要な文書
- 中間解析の実施手順
  - 割り付け情報を含まない CRF データセットまたは解析データセット、割り付け情報の授受の手順
  - 解析プログラムおよび結果の検証方法
  - 追加解析が必要になった場合の手順
- 中間解析結果の報告手順

- 資料の保管
  - 資料保管および返却の手順

中間解析業務手順書に規定する事項の例については、付録 1 を参照されたい。

#### 解析データセット定義書

解析データセットは、治験依頼者が作成して SAC に提供する場合もあれば、SAC が作成する場合もある。いずれの場合でも、データセット作成の責任者が定義書を作成し、双方の合意を得る。とくに、新たな変数を導出する場合には、必要となる変数名と導出方法、導出した変数の形式、留意事項についても記載する。

#### 解析プログラム仕様書

解析プログラム仕様書には、使用する解析データセット名、変数名、新たな変数を導出する場合には導出方法と変数の形式、統計解析手法に対応するソフトウェアのオプション指定や留意事項、解析結果の出力の仕様について記載する。解析プログラムは、治験依頼者が作成して SAC に提供する場合もあれば、SAC が作成する場合もある。いずれの場合でも、プログラム作成の責任者が仕様書を作成し、双方の合意を得る。とくに、治験依頼者が作成して提供する場合、中間解析実施時の問題にも SAC が対応できるように、プログラムの内容を十分に解説しておくことが必要である。仕様書に記載されていない事象が生じた場合には、治験依頼者と SAC で協議して仕様書を改訂する。

#### 3.1.2 DMC kick-off 会議

DMC kick-off 会議は、治験実施計画の概要を説明するとともに、DMC charter, 中間解析業務手順書, IA-SAP の内容について、治験依頼者, DMC, SAC, DMC 事務局の間で確認する会議である。治験依頼者が、患者登録に先立って開催する。DMC kick-off 会議で確認すべき事項の例については、付録2を参照されたい。

#### 3.1.3 Firewall の構築

SAC は、中間解析業務手順書に従って、治験依頼者からCRFデータセットまたは解析データセットを、登録（割付）センターから割り付け表（治療コード）を受領してそれらを保管するために、SAC の統計担当者および解析担当者以外にアクセスできない環境を準備する。保管したあとは、アクセス履歴を残すなどして管理を徹底するとともに、解析結果などが担当者以外の目に触れないに作業環境を構築する。

#### 3.1.4 解析プログラムの作成および検証

治験依頼者もしくは SAC の解析担当者は、解析データセット定義書, IA-SAP および解析プログラム仕様書に基づき解析プログラムを作成する。想定外のデータが入ってきた場合にも対応できる（エラー表示される）プログラムを作成しておくこと、また、プログラムに実行順序がある場合は、一括実行などのバッチファイルを準備しておくことが望ましい。解析プログラムは、中間解析業務手順書に規定した方法によって検証する。検証は中間解析用のデータ固定前に完了し、その記録を残しておく。検証終了後に解析プログラムの変更が必要となった場合には、履歴管理を行う。

### 3.2 中間解析の実施

SAC は、中間解析業務手順書に従って、治験依頼者から固定したCRFデータセットまたは解析データセットを、登録（割付）センターから割付け表（治療コード）を受領し、SAC の統計担当者および解析担当者以外にアクセスできない環境に保管する。SAC の解析担当者は、解析用データセットに治療コードを併合（merge）し、中間解析プログラムを実行する。中間解析は、SAC の統計担当者および解析担当者以外から隔離された環境で実施する。解析結果は、中間解析業務手順書に規定した方法で検証する。

SAC の統計担当者は、中間解析結果をもとにDMC 会議に必要なプレゼンテーション資料を作成する。中間解析結果と照合することにより、作成したプレゼンテーション資料に不備がないことを確認する。

SAC の解析担当者は、中間解析の実施段階で作成した検証記録を整備し、中間解析報告書を作成する。中間解析報告書には、実施した場所、解析の実施状況、割付け情報にアクセスした担当者を記載する。

### 3.3 追加解析

DMC から追加解析の依頼がある場合には、必要に応じて追加解析を実施する。SAC の統計担当者は、DMC の統計専門委員と協議して、追加解析仕様書を作成する。追加解析仕様書には、追加解析の内容、追加解析に用いる解析データセット、解析プログラム、結果の出力の仕様を記載する。両者の合意を得た追加解析仕様書に基づいて、SAC の解析担当者は、解析プログラムを作成して解析を実施し、結果を保証する。これらの手順は、中間解析業務手順書での規定に準じる。追加解析についての情報は、実施の有無を含めて、治験依頼者には知らせず、治験依頼者が最終解析のために盲検を解除するまで、機密性を保持する。

### 3.4 記録の作成と保管

SAC は、中間解析用のデータセットおよび割付け情報の受領記録、受領後のそれらへのアクセス履歴、ならびに解析プログラムへのアクセス履歴、解析プログラムおよび解析結果の検証記録、中間解析報告書を作成し、治験依頼者が最終解析のために盲検を解除するまで保管する。割付け情報を含む中間解析結果の出力、追加解析を実施した場合には、その仕様書と結果も、治験依頼者が最終解析のために盲検を解除するまで保管する。

### 3.5 中間解析実施の全体的フロー

SAC が、治験依頼者からCRFデータセットを受領し、解析プログラムを作成する場合の中間解析実施の全体的フロー（例示）を図3に示す。

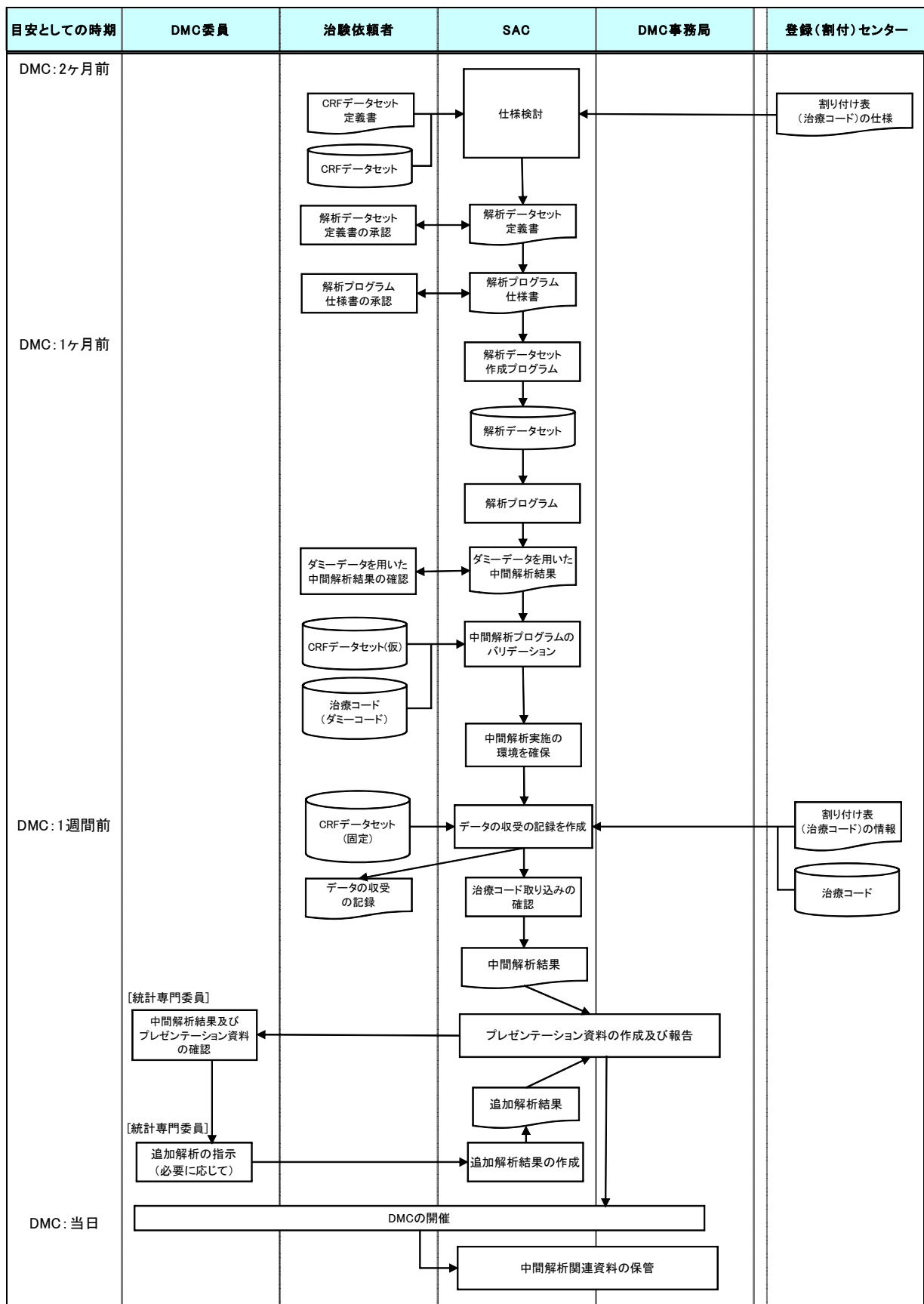


図3 中間解析実施の全体的フロー

## 4. DMC 会議の開催

DMC 会議の開催において、試験のインテグリティを保持する上で特に配慮が必要となるのが治験依頼者に対する機密情報の管理である。本節では、DMC が治験依頼者に対し、治験の中止、継続、変更の勧告を行うための DMC 会議の開催について、治験依頼者に対する機密情報を適切に管理するための会議構成、記録類の封印、保管などについて詳述する。

### 4.1 事前準備

DMC 会議の開催時期および頻度は、中間解析の目的に応じて、集積される症例数、イベント数や治験開始からの期間により決定される。治験依頼者は DMC charter に従って DMC 会議開催日時、場所を決定し、登録（割付）センター、SAC、DMC 事務局、DMC に対して速やかに連絡する。DMC 事務局は DMC 会議開催日までの以下の主要な業務スケジュールを確認し、関係者間で合意する。

- 治験依頼者から SAC に CRF データセットまたは解析データセットが提供される時期
- 登録（割付）センターから SAC に割り付け表（治療コード）が提供される時期
- SAC において審議資料（中間解析結果、プレゼンテーション資料）が作成される時期
- 治験依頼者から DMC 事務局に DMC 会議にて使用する資料が提供される時期
- SAC から DMC 事務局に審議資料（中間解析結果、プレゼンテーション資料）が提供される時期

DMC 事務局は DMC 会議に先立ち、治験依頼者および SAC から、以下に示す資料を受領する。

- 治験依頼者：盲検下レビューの結果、治験実施計画書、IA-SAP
- SAC：審議資料（中間解析結果、プレゼンテーション資料）

DMC 事務局は DMC 会議に必要な全ての資料の受領状況を確認し、DMC 会議時に DMC に配布する資料を準備する。配布資料のうち、割り付け（治療コード）情報が含まれる資料については、複製部数および配布、回収、廃棄日時を管理しておくことが重要である。

### 4.2 DMC 会議

DMC 会議は、Open session と Closed session から構成される。Open session には、DMC、治験依頼者、DMC 事務局および SAC が出席する。本 session において、DMC 事務局は、会議開催要件を満たしているか確認を行う。開催要件を満たし会議が成立していることを確認した後、治験依頼者は会議出席者に対し、治験の進捗状況（症例登録状況など）、治験実施計画書の遵守状況、被験者背景、有効性、安全性などの盲検下での成績についての情報を提供する。DMC 事務局は、Closed session での審議項目の確認を行った後、治験依頼者を退室させ、Closed session に移行する。Open session 議事録は DMC 事務局が作成する。

Closed session には、DMC、DMC 事務局および SAC が出席する。本 session で、DMC 委員長は各 DMC 委員に対し利益相反に関する変更がないことを確認する。DMC 事務局は、審議資料（SAC が作成した中間解析結果、プレゼンテーション資料）を DMC 委員に配布する。DMC 委員は審議資料をもとに治験の中止、継続、変更について審議する。DMC 事務局は、議論の内容を Closed session 議事録として作成する。DMC 委員長および DMC 委員の署名後、DMC 委員長は Closed session 議事録を固定し封印する。

#### 4.3 DMC 勧告書の作成

DMC 事務局は、Closed session 議事録に基づき治験依頼者に対する DMC 勧告書（付録3）を作成し、DMC 委員長から署名を入手する。なお、DMC 勧告書には治験の中止、継続、変更の結論のみを記載し、審議の経緯や勧告に至る判断の根拠などの付帯情報は記載しない。

DMC 勧告書の準備が整い、Closed session 議事録の封印、DMC 委員に配布した審議資料の回収および封印、全ての割り付け（治療コード）情報に関連する資料を秘匿した上で、治験依頼者を再入室させ、Open session を再開する。DMC 委員長は、治験依頼者に DMC 勧告書を提示し、DMC 会議を終了する。

#### 4.4 記録類の保管

DMC 事務局は、Open session 議事録、封印された Closed session 議事録および審議資料を治験終了時まで保管する。DMC 会議開催以降に発生する資料、成果物の閲覧権限および封印の必要性を参考として表 1 に示す。

表 1 DMC 会議開催以降に発生する資料、成果物

時期	資料・成果物	閲覧権限	封印 <sup>*)</sup> の要否
DMC 会議開催時	盲検下レビュー結果	治験依頼者, DMC, SAC, DMC 事務局	×
	Open session 議事録	治験依頼者, DMC, SAC, DMC 事務局	×
	審議資料（中間解析結果, プレゼンテーション資料）	DMC, SAC, DMC 事務局	○
	Closed session 議事録	DMC, SAC, DMC 事務局	○
	DMC 勧告書	治験依頼者, DMC, SAC, DMC 事務局	×
	審議資料の配布, 回収, 廃棄記録	治験依頼者, DMC, SAC, DMC 事務局	×

\*) 物理的に封印する場合と Folder へのアクセスを制限する場合がある。

#### 4.5 保管資料の移管

DMC 事務局は、DMC 会議時に保管した記録類について、封印資料については封印状況を確認し、治験依頼者が最終解析のために盲検を解除した後に、全ての保管資料を治験依頼者に移管する。

#### 4.6 DMC 会議開催の全体的フロー

DMC 会議の事前準備から会議の開催及び運営、関連資料作成までに、治験依頼者、SAC 及び DMC 事務局が関わる業務（例示）を図 4 に示す。

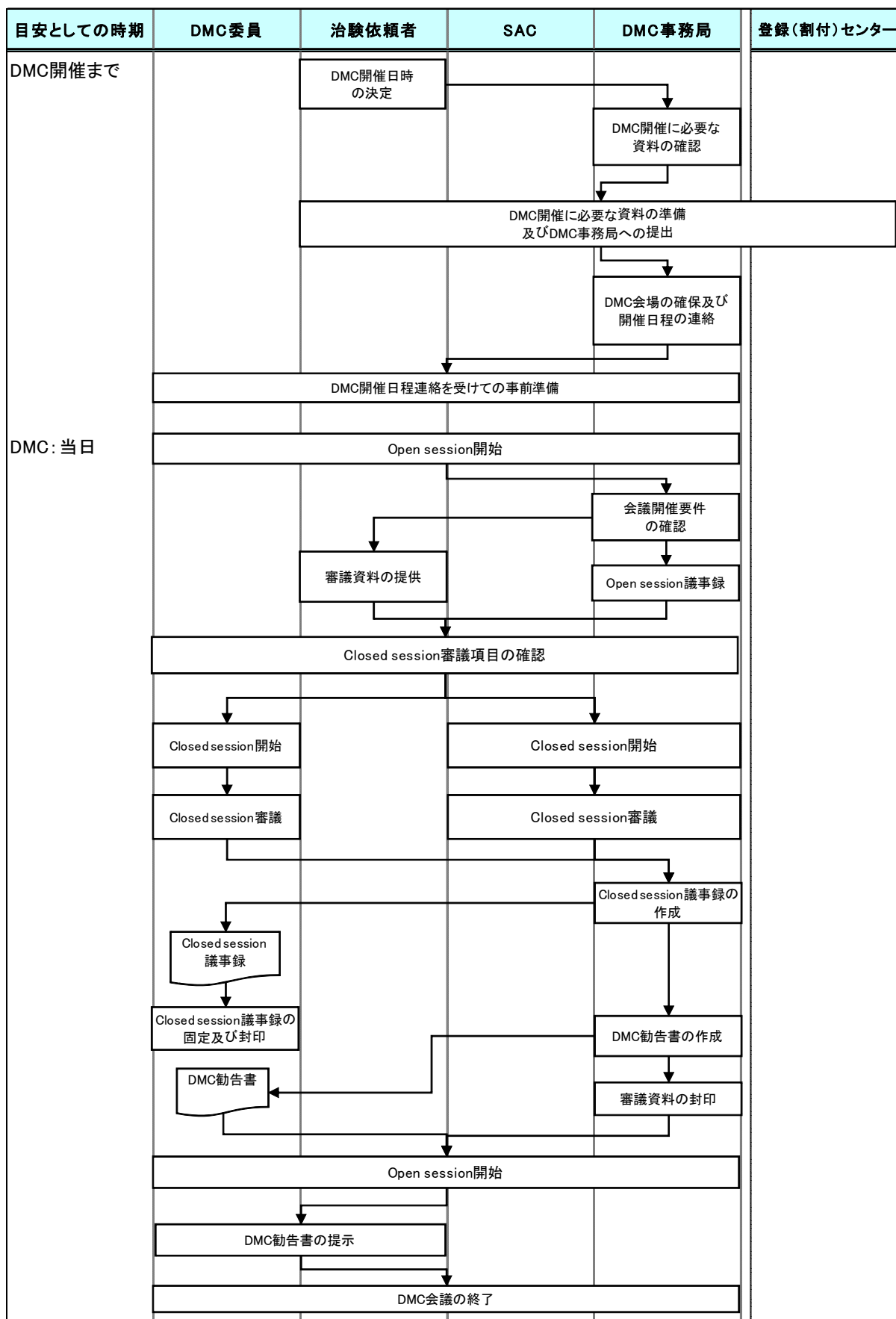


図4 DMC 会議開催までの全体的フロー



## 5. おわりに

盲検解除をともなう中間解析を実施する場合、DMC を適切に運営することによって臨床試験のインテグリティを確保しなければならない。とくに検証的試験では、治験依頼者とは独立の外部機関に DMC を設置して、独立性を担保する必要がある。また、実際に中間解析を行なう SAC を治験依頼者と独立した外部に設置する。本邦では、SAC と DMC 運営のサポート機能の役割を CRO に委託するケースが多い。本ガイダンスは、中間解析業務を委託する側（治験依頼者）及び受託する側（CRO）が中間解析を抜け漏れなく準備、実行するための指針を意図し、とくに治験依頼者と CRO との協働に焦点をあてて作成している。

治験依頼者と CRO との協働の範疇には含まれないものの、中間解析及び DMC 運営の信頼性を確保のために、とくに治験依頼者が留意すべき重要な点を以下に挙げておく。

### [DMC 勧告に基づく治験依頼者の判断及び情報伝達]

- ・治験依頼者が DMC 勧告に対する最終的な議決責任を負うこと。
- ・治験依頼者の最終判断に至る過程を治験終了後に説明できるようその議事を適切に記録しておくこと。
- ・治験依頼者の最終判断後のモニタリング担当者への情報提供内容及び周知方法を記録しておくこと。
- ・治験実施医療機関に対する情報伝達の窓口となるモニタリング担当者間で、情報提供内容に差が生じないよう統一の様式を用いて情報を周知すること。

また、上述の留意点を含め適切な情報伝達を行なえるように、治験依頼者は「いつ、誰に、何を伝えるか」を規定した Dissemination Plan を予め作成しておくことが望ましい。

### [治験が継続される場合]

- ・中間解析前後でモニタリングの方法や治験責任医師の治験への姿勢(実施方法、心理)に何らかの影響が及ばないように配慮すること。
- ・治験へのバイアスを抑えるため、治験依頼者の判断に関する治験実施医療機関への連絡は不要であること。
- ・治験実施計画書を変更して継続する場合は、治験実施医療機関でのオペレーションに変更が生じることをのみを連絡すること。

### [治験が中止される場合]

- ・データ最終固定に向けての CRF 入力の際に有効性・安全性の評価にバイアスが入らないように注意すること。
- ・治験担当医師に対して必要以上の情報を提供せず、事前に決定された計画通りの中止対応をとるよう要請すること。
- ・中間解析で評価されなかったデータ、つまり中間解析に使用したカットオフ日以降に収集されたデータも含めた最終解析を速やかに行うこと。

### [その他]

- ・治験が継続されても中止されても最終解析が必要となるため、中間解析時と最終解析時の解析方針や解析方法の相違がないように注意すること。
- ・同じ統計手法でもプログラミングにより結果が異なる場合があるため、治験実施計画書、IA-SAP、SAP の間で十分な整合性を確保しておくこと。

本ガイダンスに示した原理原則が、今後行なわれる中間解析において適切に活用され、治験依頼者及びCROの担当者間で臨床試験のオペレーション・バイアスを最小にするためのノウハウが蓄積されることによって、本邦における更なる臨床試験環境の基盤整備が進むことを期待する。

## 付録1 中間解析業務手順書に含めるべき事項(例示)

1. 中間解析の目的
2. 中間解析業務手順の概要
  - 業務手順の概略
  - 業務の内容と対応する文書及びその承認者の特定
3. 中間解析における組織体制と業務分担
  - 業務の分担およびスケジュール
  - 機密性保持のための体制
4. 中間解析の実施にあたり必要な文書
  - 中間解析業務手順書の改訂
  - 解析データセット定義書の作成及び改訂
  - 解析プログラム仕様書の作成及び改訂
5. 中間解析の実施手順
  - 解析データセットおよび割り付け情報の授受の手順
  - 解析データセットの作成
  - 解析プログラムの作成
  - 解析プログラムおよび結果の検証方法
  - 追加解析が必要になった場合の手順
6. 中間解析結果の報告手順
  - 解析に関する検証結果報告書の作成
  - 統計解析業務の終了手続きと関連文書の移管
7. 資料の保管
  - 保管体制
  - 保管資料
  - 保管期間

## 付録2 DMC kick-off 会議で説明・検討すべき事項(例示)

1. 開発全体計画
  - 他の効能効果も含めた開発全体計画の説明
2. 治験実施計画書および中間解析の概要
  - 治験実施計画書の概要説明
  - 中間解析の概要説明
3. 業務手順
  - DMC charter の概要説明
    - DMC 成立条件の確認
    - 各関係者の業務範囲の確認
    - 機密保持, 利益相反の確認
  - 中間解析業務手順書の説明
    - 盲検維持管理体制の確認
    - 保管資料とその保管方法の確認
4. 今後の予定
  - スケジュール (データ固定予定日, DMC 開催予定日など) の説明

付録3 DMC 勧告書(例示)

DMC 勧告書

作成日: yyyy 年 mm 月 dd 日

治験依頼者

XXXX 株式会社

[役職] XXXXXXX

[氏名] XXXX XXXX 殿

(注: 当該試験の責任者)

治験名: XXXXXXXXXX (治験番号: XXXX) のデータ・モニタリング委員会は, yyyy 年 mm 月 dd 日に開催された治験の中間解析に関する審議結果を以下に報告する.

記

■ 勧告内容

以下の□にチェックをつける

- 治験実施計画書どおりに継続
- 治験実施計画書を変更して継続
- 中止 (有効, 無効, 安全性)  
中止の場合は ( ) 内のいずれかに○をつける
- 追加情報を収集し, 再度 DMC 開催
- その他

■ 勧告内容が「治験実施計画書を変更して継続」の場合

変更内容: \_\_\_\_\_

※変更内容を治験実施計画書の事前規定内容に従い記載する.

■ 勧告内容が「その他」の場合

特記事項: \_\_\_\_\_

データ・モニタリング委員会

委員長

所属 \_\_\_\_\_

署名 \_\_\_\_\_

以上

## 文献

- Dragalin, V. (2006). Adaptive design: terminology and classification. White paper of PhRMA working group on adaptive design. *Drug Information Journal*, **40**, 425-435.
- Ellenberg, S.S., TR Fleming, and DeMets, D.L. (2002). *Data Monitoring Committees in Clinical Trials: A Practical Perspective*, Chichester: John Wiley & Sons.
- European Medicines Agency (2006). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on data monitoring committees. *Statistics in Medicine*, **25**, 1639-1645.
- Gaydos, B., Anderson, K.M., Berry, D., Burnham, N., Chuang-Stein, C., Dudinak, J., Fardipour, P., Gallo, P., Givens, S., Lewis, R., Maca, J., Pinheiro, J., Pritchett, Y., Krams, M. (2009). Good practices for adaptive clinical trials in pharmaceutical product development. *Drug Information Journal*, **43**, 539-556.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1998). *ICH harmonized tripartite guideline: statistical principles for clinical trials*. (厚生省医薬安全審査管理課長。「臨床試験のための統計的原則」について。医薬審 第 1047 号).
- U.S. Food and Drug Administration. (2006). *Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees*,  
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127073.pdf>.
- 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会 (2009). はじめての中間解析: 実装のためのガイドダンス. 医薬出版センター.

## 資料作成者

### 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	部会長	小宮山 靖	ファイザー株式会社
同	監事	東宮 秀夫	大日本住友製薬株式会社
同	推進委員	渡橋 靖	第一三共株式会社
同	推進委員	越水 孝	ヤンセンファーマ株式会社
同	タスクフォース委員	工藤 健太郎	武田薬品工業株式会社
同	タスクフォース委員	加藤 政春	バイエル薬品株式会社
同	タスクフォース委員	栗林 和彦	ファイザー株式会社
同	タスクフォース委員	萩野 篤司	持田製薬株式会社
同	タスクフォース委員	矢島 勉	ヤンセンファーマ株式会社

### 日本 CRO 協会

統計・DM WG	リーダー	鈴木 浩司	株式会社メディサイエンスプランニング
同	サブリーダー	渡邊 裕之	日揮ファーマサービス株式会社
同		矢田 真城	株式会社ACRONET
同		加藤 紀隆	イーピーエス株式会社
同		韓 相勲	株式会社シーエーシー
同		丹羽 健実	シミック株式会社
同		作道 淳	シミック株式会社
同		筏井 隆之	日揮ファーマサービス株式会社
同		藤澤 崇浩	株式会社日本アルトマーク
同		岡下 邦博	株式会社日本アルトマーク
同		金子 洋	パレクセル・インターナショナル株式会社
同		後藤 浩司	株式会社ベル・メディカルソリューションズ
同		佐藤 俊太郎	株式会社メディサイエンスプランニング

### (謝辞)

本資料の公表に際して、査読をいただいた日本製薬工業協会医薬品評価委員会 委員長 稲垣治氏、日本 CRO 協会 理事長 植松尚氏、副会長 渡辺敏彦氏に感謝いたします。