

巡視、様式、およびスケジュールの詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル

図4：試験スケジュールの作成

35 簡単な試験に対しては、この作業も簡単です。すべての被験者に対し、ランダム化を起点とする同じデータ取得ルーチンによって、巡視を行うことが可能です。とは言え、クロスオーバー設計、あるいは被験者に関するさまざまなイベント（手術日、放射線治療の終了日、重要な結果が得られた日等）を起点とするさまざまな巡視パターンが適用される場合のように、この作業に複雑なプロセスが必要になる試験も少なくありません。加えて、それぞれの治療群に応じて、あるいはそれぞれが試験に入ったタイミングでスケジュールが変更された等の理由で、被験者ごとに異なる巡視スケジュールならびにフォームが適用される場合もあります。

36 試験スケジュールを慎重に策定することは、データ取得機器ならびにデータベース設計の第1歩としてきわめて重要です。試験スケジュールはまた、将来のワークフローを構築し、遅れて到着する症例報告書を識別するのに使用されます。これは、個々のデータ項目に対して必要とされるより細かな作業とはまったく別のもので、明確に定義された独自の出力ならびにデータモデルを持ち、それゆえ、独立したモジュールとすることが最良の選択であると考えられます。

37 BRIDGモデル（またはそれから派生したXMLスキーマ）は、試験構成用に既存のデータモデルを提供するため、モジュールからはBRIDGベースのXMLファイルとして明確に出力されます。これには、必要な情報の記述だけでなく、（巡視ごとに）フォーム、フォームセクション、あるいはデータの取得に必要な反復質問群を含めるため、拡張が必要になる場合があります。そのため、試験スケジュールは、必要とされるデータ全体の青写真ならびにその収集のタイムテーブルを示します。

データ項目の指定

38 ひとたび必要なデータの種類、また、広義には（前述のスケジュール作成プロセスの一部としての）その構造が特定されれば、それをプロトコル内の他の情報と組み合わせて、収集される個々のデータ項目を特定し、試験の1次データベースの完全なメタデータ記述を生成することが可能です。

39 このプロセスは、それぞれのデータ項目、適用すべき検証ロジック、データ収集時にスキップする項目、ならびに必要なとされるあらゆる主要な派生変数を特定するためのプロトコルならびにスケジュールの作成に携わる統計技師、試験管理者、ならびにITスタッフが共同で行うことが理想的です。また、このプロセスは統計技師に、この初期の段階において、彼らが必要とするであろうデータ項目を特定し、彼らがそれらのデータをどう編成するつもりかを示す機会を提供します。

共通質問の遠隔リポジトリ

プロトコル

統計技師、試験管理者、ITスタッフ

「タグ付け」され、完全に定義された質問のライブラリ

データ項目の指定

XML

Q、チェック、ロジック、ドメイン等の詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル

図5：データ項目の生成

40 重要なのは、このプロセスによって、ローカルで使用され、保存されているものにせよ、集中管理された明確なデータ項目のストレージに属するものにせよ、既存の質問のライブラリを呼び出すことができるということです。特に後者は時間をかけて練られたものです。これには次の3つの大きな利点があります。

a) 質問を毎回苦労して作り直すのではなく、すでに定義され、符号化され、分類された「既成の」質問から素早く選択することが可能です。同様に、しばしばライブラリから選択される最も適切なロ

ジックおよびレンジチェックを、プロセスの一部として追加することが可能です。

b) そうした質問、とりわけローカルではなく集中管理されたストレージから引き出された質問は、事前にさまざまな符号化方式（SNOMED等）にリンクすることが可能です。

c) それにより、試験間での統一を図ることができ、また、集中管理されたストレージを利用すれば、さらに臨床試験ユニット間での統一も図れます。

41 最終的に、XMLスキーマ（CDISC ODMスキーマに基づいた最も明確なスキーマ）による、試験データベースの構造およびメタデータの詳細な記述が得られます。このファイルの生成は、データベースそのものやデータの収集に使用される症例報告書の作成とは異なることに注意してください。このモジュールは自己完結型の試験メタデータの定義プロセスであり、センターストレージからの当該項目のダウンロードによって自給しているローカルデータリポジトリを、あるいはWebサービスを介して直接センターストレージを使用します。

症例報告書/電子症例報告書の作成

42 これまで、症例報告書ならびに電子症例報告書は、通常、特定の製品内で1つの設計段階に関連づけられていましたが、このプロセスは、データベースの作成とはまったく異なります。入力項目は、試験スケジュールならびにデータ項目のそれぞれに対して事前に作成された2つの仕様書、また、出力は、通常、一連の電子症例報告書、すなわちデータ収集フォームの表示画面、あるいは主にPDF形式で示されたフォームそのもののいずれかまたは両方です。

Q、チェック、ロジック、ドメイン等の詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル
巡視、様式、およびスケジュールの詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル
メタデータの微調整

XML

XML

症例報告書/電子症例報告書の作成

電子症例報告書

紙の症例報告書

必要に応じて結果を推敲する試験管理者

図6：（電子）症例報告書の作成

43 ある試験において、電子遠隔データ収集システムの使用あるいは一般的な慣習の実行が不可能な、またはそうすることを望まないセンターがある場合は、電子遠隔データ収集システムの使用に抵抗のないセンターにおいても、最初に紙でデータを収集し、のちにそれをコンピューター画面に送信することが求められます。

44 このプロセスにおける出力としては、電子ならびに紙の症例報告書が最も一般的ですが、必ずしもこれらに限定されるわけではありません。QOL調査においては、多かれ少なかれ標準機器に対してモデル化された冊子として出力されます。ただし、将来的には、臨床スタッフが通常業務においてデータを入力することができるよう、Lorenzoまたはそれに類似するeHCRシステムの画面に出力が表示されるようになる可能性もあります。

45 このプロセスを独立したモジュールとして分離する理由の1つは、データ収集機器の設計に柔軟性が求められるためです。2つめの理由は、デザインプロセスを、利用可能な機器、従わなければならない規則、追加すべきヘッダー、フッター、ロゴ等に精通した専門スタッフに引き継ぐことを可能にするためです。

46 3つめは、ユーザーがデータを入力する際に正しい項目を選んでいることが確認できるよう、仕様

に派生、エコー、ならびにチェック用データフィールドが追加できるようにするためです。たとえば、被験者のイニシャルやサイトをエコーバックするフィールド、あるいは、最初のページに記入されたものに対するチェックとしてのみ実際に機能する特殊な試験IDフィールド等が追加される場合があります。このように、このモジュールは、試験の詳細な構造およびメタデータの最終的な微調整、ならびに関連する仕様書ファイルの改定に使用することができます。

47 図に示すように、このモジュールが完全に自動化されることはまずありません。出力に際しては、多くの場合、データ収集機器の設計（ただし、構造を除く）の手動による改善や手直しが必要になります。

データベースの生成

48 スケジュールならびにデータ項目が定義され、症例報告書のデザインをサポートする追加フィールドがすべて構築されたら、1次試験データベースを構築することができます。その際、このモジュールは必要なデータテーブルに仕様を反映させます。

Q、チェック、ロジック、ドメイン等の詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル
巡視、様式、およびスケジュールの詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル

XML

XML

データベースの生成

監査証跡を含む生データを保持する1次データベース

報告用の（変換）データを保持する2次データベース

図7：データベースの生成

49 このモジュールは、仕様書作成や構築の段階を他から明確に切り離すことができるよう、独立して機能します。それにより、たとえば、設計モジュールに影響を与えずにデータベースのサプライヤを変える、あるいはその逆を行うことが可能になり、特定の製品やサプライヤへの依存度が軽減できます。

50 このプロセスの主な出力は、症例報告書からの臨床データを最初に受信し、通常、GCPに必要なすべての監査データを含む1次臨床データベースです。

51 このプロセスの一環として、可能であれば元のフォームや症例報告書の構造を反映させつつデータをより正規化された形式に変換し、また、CDISCドメインテーブルにデータ分割を反映させる、2次データベースが生成される場合もあります。変換スクリプトそのものについては間違いなく慎重な検証が必要ですが、この形式のデータによれば、通常、報告のため、あるいは解析データセットの生成のための質問をはるかに容易に行うことが可能です。

センター設定

52 センターまたはサイトの設定は、通常、試験を開始する前に行われますが、一方で、さらなるセンターの参加に伴い、それが試験の有効募集期間を通じて行われることも珍しくありません。これには、関心を喚起・発見・管理し、契約や協定を結び、中心となるスタッフと彼らの役割を特定し、研究ガバナンスの主なイベントを追跡し、最終的に募集に対してOKサインを出すことが含まれます。

Webサービスを介して可能な直接リンク

遠隔システム - IRAS、NACSサービス等

試験管理者、試験ユニット管理サポート

遠隔システム - 信頼ベース、ネットワークベース等

可能な直接リンク

XML

センター設定

?中間リポジトリ

センターの詳細、ステータス情報等を含むローカルの試験管理データベース

図8：センターおよびサイトデータの設定

53 このプロセスは、従来、ローカルデータストレージを使用して、また、時に試験ごとにスプレッドシートを使用して行われてきましたが、本来、国家システム（IRAS等）や集中検収プロセスに組み込み、さらに信託システム（Edge等）に組み込んで、直接データを供給することが可能です。将来的には、ファイル（XML）ベースの通信とWebサービスによる呼び出しの両方が可能な統合ネットワークを構築し、それによって、シングルサインイン/サインオフによるデータ入力が可能になり、研究サイト、臨床試験ユニット、ならびにセンター機関のすべての主要機関で同じ情報を共有することが可能になることも考えられます。

54 このプロセスは、多くの場合、試験管理に関する他のプロセスとデータストレージを共有しますが、それでもなお、以上の理由により、この作業を独立したモジュールとしておくことには意味があります。出力は、少なくとも試験ユニットのレベルにおいては、関連するサイトならびにそのサイトのスタッフや状況の詳細を収めたローカルデータストレージになります。

アクター設定

55 前述のとおり、試験に携わる主な人員を決め、彼らに関するデータ（役割、肩書き、アドレス、リンク、アドレス、リンク、また、場合によってはCVおよび教育記録等）を確保することは、このサイト設定機能の重要な側面です。ただし、DMECメンバー、関連する病理学者や研究者、あるいは試験管理グループのメンバーの一部等、いずれのサイトにも属さない人々も存在します。

Webサービスを介して可能な直接リンク

遠隔システム - IRAS、NIHR同定測定システム等

試験管理者、試験ユニット管理サポート

遠隔システム - 信頼ベース、ネットワークベース等

可能な直接リンク

XML

アクター設定

?中間リポジトリ

参加者の詳細、連絡先情報等を含むローカルの試験管理データベース

集中管理された連絡先情報の遠隔リポジトリ

ローカルの連絡先データベース

図9：試験アクターの設定

56 集中管理された連絡先データリポジトリにリンクすることは、サイト管理と同様、連絡先管理に関しても大きなメリットがあり、そうすることにより、それぞれの連絡先に対して固有のIDを発行し、それをシステム全体を通じて使用することが可能になります。その場合、最も有用なセンターデータベースは、NIHRのID管理プログラムに使用されているものである可能性が高く、このデータベースを使用した場合、ユーザーは、NIHRのさまざまなサービスについて、シングルサインオンが可能になります。

57 連絡先データのローカルストレージは、ID管理システムから識別子ならびに人に関するデータをダウンロードすることが可能です。センターシステムにデータが存在しない人については、ローカルでデータを追加する必要があります。ただし、その場合、センターデータベースへは登録候補としてデータが送られます。送られたデータは、システム内での重複チェック等、必要なチェックを経て、データベースに登録され、そうして関連する連絡先のデータベースは、ますます包括的なものに成長していきます。また、信頼に基づいたシステムとの直接または間接的なリンクを、統合されたシステムに有効に組み込むこともでき、そうした場合、システム全体に伝播する必要がある変更に対して、データに関連する人々を「ソース上で」一度に更新することが可能になります。

58 このように開発や統合の可能性を秘めていることから、この機能を独立したモジュールとして概念化することは理に適っていると言えます。ベースとなるデータは、ローカルにおいても国家レベルにおいても試験管理のその他の側面と統合が可能ですが、リンク機能やさまざまなユーザーインターフェースについては、独立した存在とした方が開発に関して有利です。

ランダム化設定

59 このプロセスの詳細は、試験が盲検か否かに関係なく、使用するランダム化手法（ブロックによるか最小化によるか等）によって、また、試験設計（ランダム化の回数等）によって決まります。そのため、計画しているランダム化のタイプによっては、独立したモジュールとすることが必要な場合もあります。

センターの情報を含むローカルの試験管理データベース
統計技師、試験管理者、ならびに階層化、最小化、試験ID形式等のランダム化要件
可能な遠隔ランダム化システムへのエクスポート
XML

ランダム化設定

生成されたリストならびに整備された最小化メカニズムを含むローカルのランダム化データベース
図10：ランダム化の設定

60 一般に、治療群については、明示的に、あるいは、実施される盲検および階層化、必要なリストセットの数（サイトごと、サイトグループごと等）、ならびに必要なランダム化のタイプのラベルによって、識別する必要があります。ブロックベースのランダム化については、ブロックサイズを同定する必要があります。また、最小化によるランダム化については、許容されるランダムさの程度を指定する必要があります。非盲検については、たとえば階層を反映させるかどうかといった、試験IDの構成方法を考慮することが必要になる場合があります。また、盲検については、ボックス番号とランダム化リストとをリンクさせることが求められる場合があります。

61 リスト（等）を構築するには、これらすべてを含むさまざまな要素を独立したモジュールに盛り込む必要があります。最小化に関しては、おそらく、モジュールをランダム化システムそのものに密接にリンクさせた方が賢明ですが、紙にせよ電子ファイルにせよ、出力がランダム化リストである場合（とりわけ、いずれかまたは両方が遠隔操作可能な場合）は、ランダム化設定をそのアプリケーションから切り離すことが可能です。それゆえ、独立したモジュールとすることが最良の選択であると考えられます。

モジュールII - 臨床データ管理要素 ランダム化

62 ランダム化はデータ取得プロセスの最初のステップであり、一般的なプロセスと共通する要素も多いと考えられますが、これは、1次データベースに一切データが取り込まれていない時点で初期処理ならびに被験者の割り当てを行うからというだけでなく、その他さまざまな理由により、独立したモジュールとして捉えることが充分可能な特異な要素です。

リストや最小化パラメータを含むランダム化データベース
Webインターフェースを使用してサイトスタッフが、あるいはローカルシステムによって臨床試験ユニットのスタッフが関連情報を入力
??信託R&Dシステムへの詳細の即時フィードバック
確認後、サイトまたは薬局に返送されるファックス
ファックス
ランダム化（登録を含む）
??センター集積データベースへの即時報告
記録の即時ランダム化のため試験管理データベースに入力される基本情報
新規患者データの作成のため臨床データのデータベースに入力される基本情報

図11：ランダム化プロセス

63 データの一部も試験管理システムに送信され、それに基づいてシステム内に新規被験者のデータが作成され、将来におけるそれらのワークフローが構築される場合があります。図11に示すように、一般に、ランダム化プロセス自体の情報も、関連する専用データベースに保存されます。

64 ランダム化は、現地においても遠隔地からでも、また、Webリンクによっても集中制御によっても、実施することが可能です（後者はさまざまな試験において集積を監視する1つの方法を提案するものです）。Webベースで、電話回線を通じて自動的に、また、同じく電話を通じて手動で、ランダム化を行うことも可能です。こうした多様性、データのさまざまな使用法、また、この分野におけるシステム革新あるいは技術革新の可能性。これらすべてが、ランダム化を明確な機能と捉え、可能であれば独立したモジュールとして構築する必要性の根拠となるものです。

センターでのデータ収集

65 紙ベースのシステムにおいては、この作業は簡単です。症例報告書が完成したら、それを郵便や宅配便によって臨床試験ユニットに送り返すだけです。一方、電子遠隔データ収集に基づくシステムにおいては、電子画面上でデータ入力をし、検証チェックが完了したのち、関連する監査情報と合わせて特定の形式（XML断片等）でデータを取得することが必要です。

ローカルの研究スタッフ

シングルサインオン

?将来的にはeHCRその他の信託システムを直接使用

依頼またはワークフロー上の必要に応じて発行される電子症例報告書

冊子として送付またはダウンロードされる症例報告書

?将来的にはRCP経由でSUS、NCIN等を直接使用

センターでのデータ収集

ローカルの研究スタッフが紙の症例報告書に記入

サーバーに送られた、たとえばXMLとして読み込み可能な、データならびに監査メタデータを含む電子症例報告書

ローカルの研究スタッフが症例報告書を郵便で返送

図12：初期データの取得

66 そのため、データ収集機器は情報のキャリアとして機能し、プロセスの次の段階へ即座に、あるいはその後のある時点で、Webページを通じて送信（またはその他の方法で返送）することが可能です。

67 それに関連して、図1の「マップ」に明示されていない重要な関連モジュールがあります。それがユーザーの最初のログインです。従来の電子遠隔データ収集において、最も多く見られる問題の1つは、複数のログインシステムを使用するスタッフが感じる煩わしさです。彼らは、稀にしか使用しないものを含め、扱う必要のあるシステムのすべてに対して、それぞれに対応するパスワードを覚えておかなければなりません。

68 ログイン機能を独立したモジュールに抽出し、スタッフが1つのシステムにのみログインすれば済むようにすることにより、プロセスを従来よりはるかにシンプルなものにし、それに伴ってサポート費用を削減することが可能です。その場合、ログインシステムは、どのようなデータ取得システムを使用している試験であろうと、ログインしたそれぞれのユーザーが、自身が携わっている試験に移動することが可能でなければなりません。このようなシステムを実装する方法の1つとして、関連するユーザーに対して、このシステムをNIHRへのログインと組み合わせるという方法が考えられます。

データベースへのデータ入力

69 ここでもやはり、紙ベースのシステムにおいては、この作業は簡単です。受信され、臨床データベース システムに登録される症例報告書には、データ入力の時点で監査情報が添付されています。また、電子遠隔データ収集に基づくシステムにおいては、データパッケージが電子症例報告書から抽出され、適切に保存されるよう処理されます。

eHCR等、サイトの他のシステムから、あるいは集中制御によって抽出される可能性のあるデータ
サーバーに送信された、XMLデータパケットを含む電子症例報告書

Excel

研究所や他のスプレッドシートから抽出される可能性のあるデータ

XML

データ管理者が紙の症例報告書から手動でデータを入力

データベースへのデータ入力

ローカルの臨床データの1次データベース

図13：1次臨床データベースへのデータ送信

70 たとえWebベースの商業用システムにデータ取得、データ入力、ならびにストレージを直接つなぎ、データベースフィールドを画面上のソース制御と結びつける傾向が見られたとしても、そのようなやり方を前提にするのは誤りです。

71 リンクをXMLを介した間接的なものにするにより、手動で記入された電子症例報告書から、病理システムから自動的にデータを抽出することによって、研究所から（あるいは、たとえば放射線治療装置から）半自動プロセスによりスプレッドシートをインポートすることによって、あるいは（おそらく将来的に）臨床システム内の病院のエピソードデータから等々、さまざまなシステムからより容易にデータを取得することが可能になります。つまり、モジュール方式は、ここで求められる柔軟性ならびに機能性を実現するうえで必要不可欠です。

72 これはまた、共通「バッチデータ入力」仕様として機能するであろうXMLスキーマには、ほとんどの電子ヘルスケア記録の基礎となるHL7診療文書アーキテクチャ（CDA）またはその簡易版に基づくものを使用すべきであるということを表しています。

矛盾点の管理

73 データが明らかに抜けていて極端な値を示していたり、矛盾があったり、予想と異なる値であったりした場合は、サイトにてクエリを作成し、データをクリーニングするか、あるいはデータに適切な注釈を添える必要があります。現在、多くのシステムにおいて、臨床試験データベースにこの機能が組み込まれており、そのため、検証ロジックによって警告や拒絶が宣告された場合、自動的にクエリが作成されます。

検査データセットの解析結果

データ管理者が手動で作成・フィルタリングしたクエリ

矛盾が生じた臨床データの1次データベース

電子または紙のクエリ

ローカルの研究スタッフがクエリに対応

矛盾点の管理

ローカルの連絡先データベース

補正データを含むローカルの臨床データの1次データベース

図14：矛盾点の管理

74 多くの場面で機能するにも関わらず、矛盾点の管理を、図14に示すように独立したモジュールとして検討し、構築することにより、自由度と生産性が増すというのには、さまざまな理由がありません。以下に、そのいくつかを示します。

- a) 臨床データベースシステムは出たり入ったりが可能であるため、臨床試験ユニットにおいては、常に複数のシステムが使用されている可能性があります。クエリを1つの独立したシステム内で管理することは、臨床DBMSそれぞれに対して似たシステムを管理しようと試みるより簡単です。とりわけ、それらがたびたび変更される場合には、その傾向が顕著です。
- b) 基礎となるデータには常にアクセスできるわけではありません。たとえば、遠隔アクセスによって矛盾点を管理することが不可能な別の臨床試験ユニットのデータを管理する場合には、アクセスできません。
- c) ユニット自身の制御下でクエリを管理することにより、ユーザーからのシステムの変更依頼に対してより迅速かつ柔軟に対応することが可能です。たとえば、（連絡先データベースへのリンクを使用して）クエリを応答文の生成に関連付けることにより、依頼に応じて、それぞれのサイトに対し、クエリの完全な「パッケージ」を生成することが可能です。
- d) たとえば、どの警告が送信すべきでその警告が無視しても安全か、あるいはどの警告に関して、その根底にある問題についてより詳しい説明が必要か等を自分で判断しながら、手動でプロセスを管理する機会が与えられることは、ユーザーにとって有用です。
- e) 参照クエリ（情報提供のために送信され、応答を必要としないクエリ）の送信、再送信、ならびにクエリの撤回は、独立したシステムにおいて、より容易です。
- f) 完全に失われたフォームに関するもの等、臨床DBMSに組み込まれたシステムにおいては生成するのが難しいクエリもあります。
- g) 図に示すように、データ入力時と同様、大容量データセットを調査したのちにも、統計技師ならびに試験コーディネーターによってクエリを作成することが可能です。

データの符号化

ローカルまたは遠隔符号化データベース

試験管理者ならびに符号化の専門家

符号化の実践に関するローカルまたはセンターの方針

データの符号化

コードを含むローカルの臨床データ用2次データベースまたは専用符号化データベース

図15：データの符号化

75 符号化には複数のモジュールが必要な場合があります（複数のタイプの符号化が必要な場合があるため）。また、符号化に際しては、返り値（とりわけ「フリーテキスト」で書かれた返り値）の標準符号化システムへの変換をサポートする任意のシステムが参照されます。有害事象に対してはMedDRAが、また、医薬品についてはWHO DRUGが、現在、おそらく最も一般的な符号化システムとして使用されています。

76 符号化データベースはローカルでもセンターでも（または両者の組み合わせでも）かまいません。重要なのは、符号化スキームをどのように適用するかについての正確な決定方針（これもまたローカルでもセンターでもかまいません）を入力することです。

77 符号化の結果は、1次臨床データベースや（特定のシステムに対して）実行されたすべての符号化の記録を保持する専用データベースに返されるのではなく、2次試験データベースに格納されるものと予想されます。

モジュールIII - 試験管理要素

トラッキングデータの受信

78 どの症例報告書が到着したか（紙ベースのシステムについて）、あるいは作成・送信されたか（電子症例報告書について）を把握し、必要な「追跡」メッセージならびに報告書を作成することは、試験管理における標準タスクの1つです。

79 矛盾点の管理と同様に、また、その場合と同じいくつかの理由によって、この機能を単独のモジュールとして独立させた方が、特定のシステムに組み込むより高い柔軟性が得られます。そのようなモジュールの主な要素を以下に示します。

電子症例報告書については、データ収集プロセスの副産物として受信データが自動的に得られます

紙の症例報告書については、領収書を手動で記録します

状況によって、あらかじめ符号化された症例報告書がスキャンできる場合があります

XML

データの予想返却日を求めるのに必要なスケジュールのメタデータ

トラッキングデータの受信

電子または紙によるメッセージ送信

ローカルの研究スタッフが依頼に対応

不足している症例報告書や移動時間等の記録を含むローカルの試験管理データベース

図16：トラッキングデータの受信

連絡先管理

80 試験中の連絡先管理は、前述の「連絡先の設定」ならびに集中管理されたデータベースにリンクされたローカルデータストレージの延長線上にあります。

81 ローカルストレージは、シンプルなCardexタイプの情報を提供するデスクトップウィジェットから、応答および報告生成システムとの統合、さらに情報を挿入・編集することが可能なローカルの人員・組織管理画面に至るまで、実にさまざまなアプリケーションによって使用可能です。

82 集中管理設備は、それぞれの人（ならびに場所）の識別子を提供し、維持するうえでの鍵となるものであると同時に、ほぼ間違いなく、NIHRのID管理システムと統合されるべきものです。ただし、試験においてそれを有効に活用するには、海外の多くの人や組織の情報もそこに含める必要があります。

遠隔集中管理された連絡先システム

臨床試験ユニットのITスタッフが新しい名前、改定データの受信、大容量データセットのダウンロード等について定期送信を管理

連絡先管理

ローカルの試験管理スタッフによるローカルの連絡先データベースの点検および改定

人、場所、および組織の名称、役割、およびリンク情報を含むローカルの連絡先データベース

図17：連絡先管理

83 センターストレージが信頼に基づいた研究管理システム（Edge等）にも接続可能であれば、連絡先データを、それを最も直接的に扱う人たちが、多くの場合、個人で、更新することも可能なはずです。したがって、ユーザーが多ければ多いほど、システムの有効活用の可能性も広がります。

84 ここに記載されたシステムは、このデータ共有があらゆる法的（DPA等）側面において明確に順法であることを前提にしています。場合によっては、データの分配に制限を設けることが必要になる可能性もあります。

医薬品安全性監視

85 医薬品安全性監視 (PV) の完全なモジュールは、ローカル要素、Webベースのセンター要素の両方を備えていることが理想的です。なお、後者は、とりわけ関連臨床医による重篤な有害事象の迅速な評価にとって有用です。

86 下の図は可能な形の一例を示したものにすぎませんが、ここには、専用電子遠隔データ収集システムやWebベースのインターフェースを介して、あるいはファックスを通じて、サイトから重篤な有害事象に関するデータを受信するローカルのPVシステムが含まれています。いずれの試験においても、必要とされるデータは、PVデータのコアセット、ならびに過去の治療情報等、その試験に固有のデータです（そのような特定の要件は、たとえばXML形式で、あらかじめ定義されていることが予想されます）。

87 一旦受信情報が分割されると、試験に固有のデータを含むコピーが1次臨床データベースに転送され、そこで、そのデータを、臨床データセットの一部として報告し、他の有害事象データと照合することが可能になります。

? 将来、センターの研究スタッフが重篤な有害事象に関する情報をローカルで入力
試験管理者が重篤な有害事象に関する情報を入力し、
必要な試験固有の追加データを決定

XML

コアデータの場合：保存、報告、追跡用の標準データ構造

医薬品安全性監視

コアデータならびに試験固有のデータ用のローカルの1次データのデータベース

コアデータならびに追跡データ用のローカルの医薬品安全性監視データベース

コアデータのセンターストレージへのエクスポート

符号化ならびにEudraVigilance報告

図18：医薬品安全性監視

88 PVのコアデータセットは、（おそらく）NIHRポータルを介して利用可能な、Webベースのセンターシステムに送られ、それに伴ってアラートが生成され、評価を担当する臨床医に送信されます。評価が行われると、システムは関連する情報フローを要求し、記録します。

89 重篤な有害事象のコアデータ用のセンターシステムを設けることにより、ローカルサイトにおいてもセンターにおいてもPV報告書をはるかに容易に参照できるようになり、一元的な符号化もサイトベースの符号化もサポートすることが可能になり、国内機関ならびにEUDRAVigilance等の国際機関のいずれに対しても、PVデータの報告が効率よく行えるようになります。

研究ガバナンスの監視

90 センターは試験前にも試験中にも設定する必要があるため、サイトの状況ならびに役割の変化をリアルタイムで監視し、報告し続けることが必要です。これには、たとえば、サイトの主任研究員に異動があった際に関連文書ならびにシステムの更新がなされていること、また、委任ログ、すなわち、それぞれのサイトにおいて誰がどの機能を担当するかを記したリストが正しく整備されていること等の確認が含まれます。

Webサービスを介して可能な直接リンク

遠隔システム - IRAS等

臨床試験ユニットのスタッフがサイトから受信したデータを入力

遠隔システム - 信頼ベース、ネットワークベース等

応答

メッセージ送信

可能な直接リンク

XML

研究ガバナンスの管理

?中間リポジトリ

センターの情報、SSA、CTAデータ、委任ログデータ等を含むローカルの試験管理データベース

図19：研究ガバナンス

91 サイトの設定に関係する要素に類するモジュール内の要素を上図に示します。直接またはセンターハブを介して間接的に試験ユニットの研究管理システムに統合可能なサイトベースの研究管理システムが多ければ多いほど、より多くのこのようなデータを、1つのポイントにおけるデータ入力とそれに続くシステムの他の部分への「波及」によって管理することが可能になります。同様に、このデータのサブセットを一元的に保持する必要があることから、ローカルモジュールを疎結合によってセンターシステムと接続することは理に適っています。

QOL管理

92 QOL調査に関するさまざまな管理タスク（ならびに試験への参加者からの直接の入力が求められるタスク）は、以下の理由により、単独のモジュールとして独立させています。

a) この種の研究に従事している臨床試験ユニットがわずかであること。

b) 「通常の」試験管理とはかなり異なる、主に参加者と直接連絡を取ることの必要性から派生した、特殊な機能が含まれていること。

93 一例を挙げると、被験者の名前とアドレス、また、通常、それらに加えて彼らの主治医の名前とアドレスを、データベースに（暗号化して）保存する必要があり、また、通常、たとえば、その主治医に連絡を取るなどして、ある種のチェック機構を機能させ、参加者が良好な状態にあり、シーケンス内の次のアンケートを受けることが可能であることを確認する必要があります。

（暗号化された）被験者の名前とアドレスを含むローカルの試験QL管理データベース

Local trial admin. 被験者情報ならびに冊子の受領情報を含むローカルの試験管理データベース

XML

データの詳細返却日を求めるのに必要なスケジュールのメタデータ

QOL調査の管理

被験者への要請が適切かどうかを確認するため開業医やサイトに送信するファックス

ファックス

被験者に送信され、返信されたアンケート

図20：QOL管理

94 アンケートの結果、患者が特に深刻な症状に苦しんでいることが判明した場合、開業医へのアラートが必要になることがあります。加えて、調査への参加者に向けた仮証書等、さまざまな通信文書を作成する必要があります。

95 これらの比較的限定されたニーズを考慮すると、QOLならびにそれに関連する調査を独立したモジュールとして設定することは理に適っていますが、同時に、図に示すように、試験管理システムの他の要素とデータを共有する必要があることも明らかです。

薬剤管理

96 薬物管理は、従来、必要に応じて、その時々状況に即した方法で行われてきました。非盲検に関しては、ほとんどの場合、それで問題なく、薬剤も必要に応じて供給することが可能です。

97 一方、盲検に関しては、臨床試験ユニットは、通常、それぞれの参加者に対して確実に正しい処方となされるよう、薬剤の初期供給ならびに再供給を調整するうえで、また、適切な非盲検の仕組みが整っていることを確認するうえで、はるかに重い責任を負っています。

Local trial admin. ローカルの試験管理ならびにランダム化データベースよりサイトならびに被験者の基本情報を供給

ローカルサイトのスタッフが…
臨床試験ユニットのスタッフに、依頼またはシステムのプロンプトに回答するよう要請
サイト、薬局、薬剤卸売業者等に送信するファックス
ファックス
非盲検を含む薬剤管理
依頼、割り当て、注文、ならびに非盲検キーの記録を含む薬剤管理データベース
保管用に作成された非盲検リストのローカルハードコピー
図21：薬剤管理

98 したがって、薬剤管理を独立したモジュールによって賄われる独立した機能として概念化することは理に適っています。図21にその主要要素を示し、併せて試験管理システムならびにランダム化システムへの必要なリンクを示します。

予算・支出管理

99 臨床試験に関連するITシステムを本格的な会計あるいは購入システムとして運用しようと試みても、あまり益するところはありません。ですが、ITシステムによって費用を特定し、それに応じて適宜支払いや購入の依頼を作成し、それを該当するローカルシステムに送信することは可能です。

センターおよび基本科目の情報、支払いのビジネスルール、ならびにトリガーを含むローカルの試験管理データベース
臨床試験ユニットのスタッフが、予算または時間関連の費用に関する要求を、一方または両方のシステムに入力
予算・支出管理
必要に応じて生成されたその他の通信文書
ローカルの金融システム
承認が必要なローカルの支払い依頼
図22：予算・支出管理

100 上図にモジュールの要点を示します。ただし、トリガー機能の多くは他の試験管理機能に統合することが可能です。とは言え、未だローカルの金融システムによって賄われていない場合、例外的に、支払い額の計算ならびに添え状や請求書等の作成が必要となることもあり得ます。

サンプル追跡

101 橋渡し研究や下位研究の増加に伴い、多くの臨床試験ユニットにおいて、血液および組織サンプルの予測、要請、管理、ならびに追跡の必要性が高まっています。

102 (関連する被験者ならびに彼らの同意に関する情報が識別できるよう) 一般試験管理データベースにリンクされ、それでいてサンプル、関連する生物学的試験、ならびにそれらの試験の結果に着目した独立モジュールが必要です。

被験者情報ならびに同意情報を含むローカルの試験管理データベース
ローカルサイトまたは病理研究所のスタッフ
Webに直接または遠隔アクセスする研究所のスタッフ
依頼を受け、それに対応
受信、生成を通知
ローカルのデータ入力を担当する臨床試験ユニットのスタッフ
挿入またはアップロードの結果
リンクされたモジュール群
サンプル追跡 (ならびに結果の収集)
サンプルの取得、追跡、同意データ、ならびに検査結果を含むローカルのサンプルデータベース
図23：サンプル管理

103 「モジュール」という呼び方はこのようなシステムに対してはかなり控えめな表現で、しばしば自身のセキュリティ管理、サンプルの生成と組み合わせについてのWebベースのデータ入力、試験の詳細、試験結果等を含む完全なシステムが必要です。そのため、上図に示すように、すべてが中央

のサンプルデータベースにリンクされた複数の独立モジュールが必要になると予想されます。

モジュール IV - データ抽出・解析要素

応答文の生成

104 これは、他のさまざまなシステムにおいて文字、ファックス、仮証書、依頼書等を生成する必要があるという意味で「モジュール」と呼ばれ、受信者のアドレス、送信者の名前、呼称、連絡先、また、しばしばレターヘッドその他のグラフィック等、多くの特徴を共有しています。それゆえ、この機能を単独のモジュールとして独立させることは理に適っています。

アプリケーションからの要求（クエリ測定、QL測定、RG測定等）

報告書サーバー

保存

応答文の定義

XML

ローカルの連絡先データベース

実行

アクセス制御、スケジュールの作成方針等

応答文の生成

関連するアプリケーションに埋め込まれた「報告書」

図24：応答文の生成

105 応答文の生成はローカルの連絡先データベース、ならびにより一般的な報告書作成システムにリンクされます。応答文は、他の報告書と同様、ある時は報告書サーバーまたはその他のスタンドアロンシステムから直接、またある時は他のアプリケーションからの要求に応じて、しばしば（表紙として）以前の報告書にリンクされた埋め込み要素として生成されると予想されます。

集積監視

106 もう1つの特殊報告用フォーム、集積監視は、ローカルの試験管理データベースを呼び出し、その後、ランダム化システムによって供給され、最新の募集画像を維持します。

107 従来、臨床試験ユニットの集積データもまた、たとえばファイルのアップロードによって、センターシステムに送られていました。なお、将来、集積データはサイトベースの研究管理システムから直接取得されるようになると予想されますが、それでもなお、このデータを臨床試験ユニットが保持しているデータと照らし合わせる必要性は残るでしょう。

108 また、NHSベースでないすべての集積は、すべて英国からの集積と統合される必要があり、そのため、臨床試験ユニットは、今後もこの分野を扱うある種の機能を必要とし続けるものと考えられます。この機能がどのように進化するかが現時点ではまだ不明であるという事実は、すなわち、この機能を単独のモジュールとして独立させることの有用性を強調するものです。

信託/ネットワークシステムからの直接のデータ収集

被験者情報またはランダム化情報を含むローカルの試験管理データベース

集積監視および報告

センターのUKCRNまたはNIHRシステムへのエクスポートまたはアップロード

調整クエリの返信

XML

CSV

アップロードならびにエクスポートに適した形式で生成されたデータ

図25：集積監視

報告書の作成 - 検査および監視

109 このモジュールは、一般的な報告書作成、ならびに臨床データおよび管理データの抽出に関係す

るものです。作成された報告書のほとんどは、臨床データセットにおけるデータの不備や矛盾のチェック、あるいは管理データにおける概要の追跡や問題が見つかったセンターの特定といった、臨床試験ユニット内での使用を想定しています。

110 報告書の多くは、本書に記載されたその他のモジュールのいずれかにリンクされ、それらのモジュール内で作成されます。いくつかの報告書は報告書サーバーから「スタンドアロン」で参照可能と考えられ、その他の報告書は、同じサーバーから指定された受信者に対して固定されたスケジュールに則って公開されると考えられます。

XML

メタデータ

臨床データ用1次データベース

比較的小さなデータセットについては、この中間段階が不要なケースもあります。

報告用サーバー

保存

報告書の定義

XML

XML

2次ファイルまたは（変換）データ等を保持するデータベース

実行

アクセス制御、スケジュールの作成方針等

検査および監視のためのデータセットおよび報告書の作成

WebサイトやSharePointサイトから独立して参照可能な報告書

アプリケーションに埋め込まれた報告書

図26：検査および監視のためのデータセットおよび報告書の作成

111 報告書の定義は、たとえばSQL Server Reporting Services (SSRS) やCrystalに使用されるXMLスキーマのような標準形式で、スタンドアロン文書として保存されるものと予想されます。SSRSとSharePointの統合は、報告書のデザインならびに管理にとりわけ有用なツールになるでしょう。

112 試験の規模が大きいと、1次データベースもまた非常に大きくなる可能性があり、加えて、記録の効率的な紹介や報告に向けた再編成も非常に難しくなる場合があります。そのような場合は、システム内で、より伝統的なテーブルあるいはドメインベースのフォームを用いた2次データベースを使用すると良いでしょう。

113 いずれの場合においても、独自性の高いデータベース形式を使用するのではなく、最初にデータをXMLに変換し、それを、たとえばXSLT変換によって、報告書のXML定義にしたがってマージすることにより、移植性の高い報告書を作成することができます。

メタデータのエクスポート

114 報告書の特殊形態の1つに、試験データベースのメタデータの報告書があります。ここでは、以下の理由により、それを独立したモジュールとして取り上げます。

a) この報告書は、他の報告書と同じシステムによって作成することは難しく、その一方で、試験設定に使用されるメタデータ設計ツールによって容易に作成することが可能です。

b) 資金の発見、データのマージやコラボレーション、あるいは長期キュレーションを目的とする場合、メタデータのエクスポートが、たとえば、既存のCDISC ODMまたはBRIDGモデルの延長といった、所定の規格に準拠していることが重要です。

ローカルの1次または2次試験データベース

Q、チェック、ロジック、ドメイン等の詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル

XML
XML
巡視、様式、およびスケジュールの詳細を記した（ODMまたはBRIDGベースの）XMLファイル
メタデータのエクスポート
資金の発見やキュレーション等を目的とした外部ストレージへの送信
XML
コラボレーションの一環として、すなわち、データに単独するための、他の臨床試験ユニットや製薬会社への送信
図27：メタデータのエクスポート

変換データのエクスポート

115 メタデータ解析や協力者とのデータ交換等における臨床データのエクスポートに際しては、通常、データは事前に指定された形式でなくてはなりません。その際の形式は、CDISC SDTM構造、あるいはHL7/BRIDGベースのクラスといった、規格化されたスキームに基づいていることが理想的です。また、適切なメタデータの定義を含んでいるか、あるいは関連付けられていることが必要です。

XML
メタデータ
臨床データ用1次データベース
比較的小さなデータセットについては、この中間段階が不要なケースもあります。
XML
2次ファイルまたは（変換）データ等を保持するデータベース
関連する変換のライブラリ
テーブル構造についての受信者からの独自の要求
変換データのエクスポート
XML
標準形式（ODM、BRIDGベース等）のデータ
図28：変換データのエクスポート

116 したがって、求められる形式でデータセットを生成することが可能なシステムを所有することは、臨床試験ユニットにとって必須です。また、XMLファイルを用いて形式の詳細を明らかにすることは、XMLソースデータに働く変換と相まってこれらのプロセスを独自のシステムや手順から開放することを可能にします。

解析データセット

117 解析データセットは、統計技師に提供されるデータです。解析データセットは、解析に無関係ないくつかの変数を除外し、有用な補助データとして導かれたその他の変数を含み、1次データとは大きく異なる方法で編成されたものである場合があります。特に、おそらく統計ツールおよび教育の関数として、解析データセットは、正規化データや1次データベースのより縦型の構造とは対照的に、しばしば1つの記録または対象構造のみを使用し、同時に、複数の時点に及ぶ非常に広いテーブルを含みます。

臨床データ用1次データベース
メタデータ
XML
比較的小さなデータセットについては、この中間段階が不要なケースもあります。
XML
2次ファイルまたは（変換）データ等を保持するデータベース
テーブル構造についての統計技師からの独自の要求
関連する変換およびスクリプトのライブラリ
解析データセットの作成
可能な研究所で導かれたデータとの統合
XSL変換によって、あるいは直接スクリプトを介して作成されたデータベース
XML
解析のためのエクスポート用の読み込み専用スナップショットデータベース
図29：解析データセットの作成

118 したがって、臨床試験ユニットは、独立したモジュールとして理想的に編成された、明確な機能のセットを必要とします。現在、解析データセットに関する規格はほとんどありませんが、このニーズを満たすため、提案されている「ADAM」規格におけるCDISCの成果に代わって、専用のスクリプトと変換がいずれ必要となるでしょう。そのようなスクリプトや構造はまた、それらのデータの使用記録が適切に保持されているかぎり、統計技師やその他の人々が必要に応じて（提供されたスナップショットに頼ることなく）独自にデータを取り込めるよう提供されているデータ閲覧・抽出ツールの強化にも役立ちます。

長期キュレーション

119 最後に必要になるモジュールは、臨床データの長期キュレーションに必要なモジュールです。セキュリティのため、このモジュールには、独自形式ではない、シンプルな自己記述型のデータ形式を使用する必要があります。これは、事実上、XMLスキーマを意味しています。

臨床データ用1次データベース

比較的小さなデータセットについては、この中間段階が不要なケースもあります。

XML

関連するメタデータ

XML

XML

長期データキュレーション

関連するメタデータ

XML

XML

標準キュレーション形式（ODMベース等）に変換されたデータ

XML

遠隔キュレーションストレージに送信されるすべてのファイル

図30：データの長期キュレーション

120 上図に示すように、キュレーションには、試験文書、メタデータ（また、最終的に、構造化されたプロトコル）、標準化されたデータ自身、ならびに適切に文書化されたXMLスキーマを変換することが可能なシステムが必要になります。

変更履歴

版	発行日	変更の概要	責任者または署名
0.1	2009年2月00日	意見収集のための初版発行。	Steve Canham
0.2	2009年2月10日	注釈の追加。	Will Crocombe
0.3	2009年2月24日	Willによる注釈の追加。 他の白書に合わせた書式の再設定。	Steve Canham
0.4	2009年3月14日	タイトルの変更。モジュール方式の章における理由の見直し。軽微な変更ならびに修正。	Steve Canham
0.5	2009年4月1日	明確さに配慮したPowerPointによる拡張メタファイル画像の変更、軽微な変更ならびに修正。	Steve Canham
0.6	2009年5月23日	単一システムによるアプローチを採用しない理由を項として独立させ、補足。その他軽微な変更ならびに修正。将来可能な発展として構造化プロトコルに言及。	DIMS取締役会ならびにUK CRC CTU OGの指示により、Steve Canhamが作成。

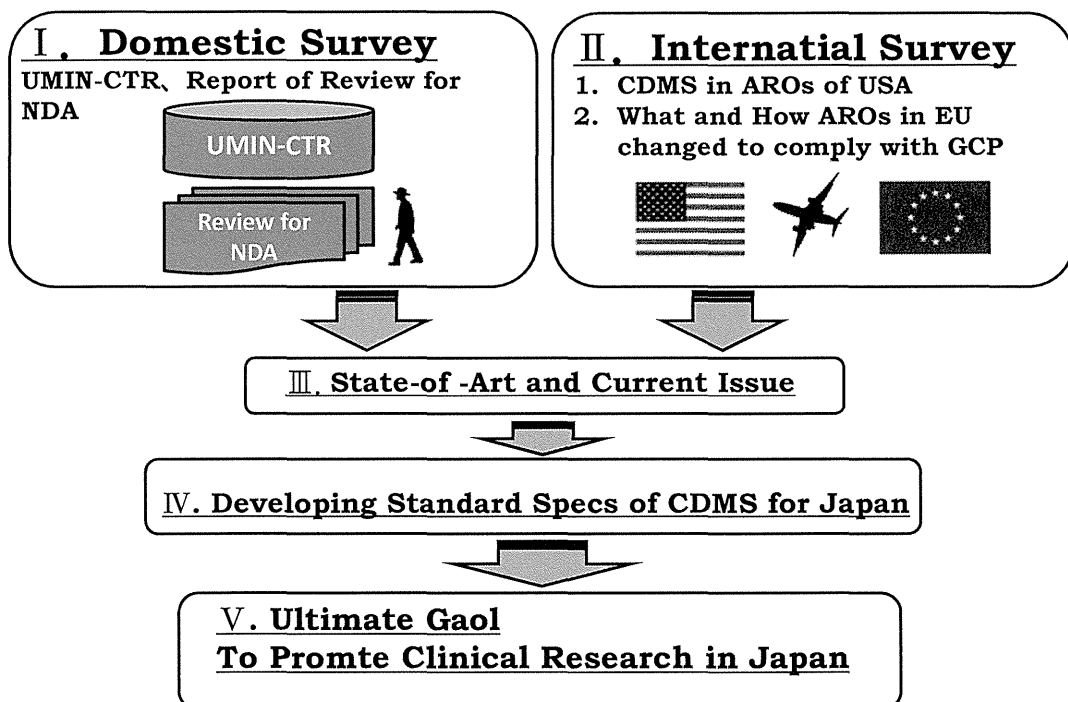
本書はNIHRの管理文書です。新版を受領した際は、すべての旧版を破棄してください。

Developing Standard Specification of Clinical Data Management System (CDMS) for Investigator Initiated Research with high quality reliable data.

Health Labor Sciences Research Grant by the Japanese Government

Naoki Ishizuka, PhD
Cancer Institute Hospital
Japanese Foundation for Cancer Research Foundation

Overview



Scandal

Articles

- **Diovan**

- **Lancet Formally Retracts Jikei Heart Study Of Valsartan**

- **Forbes September 5 2013**

- **Japanese Research Scandal Involving Novartis Blood Pressure Winders**

- **Forbes September 11, 2014**

Valsartan In a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study

Yoshi Hoshino, Bjorn Dahlborg, Masahito Shimizu, Kenjiro Kawai, Makoto Yoshikawa, Kazuhiro Inoue, Chika Tada, Fumiko Kashiwagi, Kazuo Kimura, Masahito Kawai, Yuzo Sakai, Chieko Hasegawa, Masahito Yamaguchi, Satoru Yoshida, Naoki Takaya for the Jikei Heart Study Group*

Summary
Background There is little evidence that the renin-angiotensin-aldosterone system blockers patients at risk for or with existing cardiovascular disease. However, evidence for this effect in Asian populations is scarce. We aimed to investigate whether addition of an angiotensin receptor blocker, valsartan, to conventional cardiovascular treatment was effective in Japanese patients with cardiovascular disease.

Methods We conducted a randomised, prospective, randomised controlled trial of 3001 Japanese patients, aged 20-79 years, mean age 54.0 (SD 10) years who were undergoing conventional treatment for hypertension, coronary artery disease, heart failure, or a combination of these disorders. In addition to conventional treatment, patients were assigned either to valsartan (40-160 mg per day) or to other treatment without angiotensin receptor blockers. Our primary endpoint was a composite of cardiovascular morbidity and mortality. Analysis was by intention to treat. The study was registered at clinicaltrials.gov with the identifier NCT00133328.

Findings After a median follow-up of 3.1 years (range 1-5), the primary endpoint was recorded in fewer individuals given valsartan than in controls (9.2 vs 14.9 absolute risk 21.3 vs 34.9 per 1000 patients years; hazard ratio 0.62, 95% CI 0.47-0.79, p<0.0001). This difference was mainly attributable to lower incidence of stroke and atrial fibrillation (hazard ratio 0.48 vs 0.60, 0.23-0.95, p=0.028), angina pectoris (8.1 vs 13.0, 0.25-0.53, p=0.0002), and heart failure (8.1 vs 14.0, 0.31-0.54, p=0.0019) in those given valsartan than in the control group. Mortality or morbidity did not differ between groups.

Interpretation The addition of valsartan to conventional treatment prevented more cardiovascular events than supplementary conventional treatment. These benefits cannot be entirely explained by a difference in blood pressure control.

Introduction
Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide, and are expected to continue to increase with general ageing of the world's population and rapid socioeconomic changes in the developing world. Hence, current strategies to reduce the cardiovascular disease burden in low-income countries are crucial. In contrast to high-income countries, where cardiovascular disease is common, there is little evidence that the renin-angiotensin-aldosterone system blockers patients at risk for or with existing cardiovascular disease. However, evidence for this effect in Asian populations is scarce. We aimed to investigate whether addition of an angiotensin receptor blocker, valsartan, to conventional cardiovascular treatment was effective in Japanese patients with cardiovascular disease.

Journal of Internal Medicine 2013; 274: 102-112
© 2013 Blackwell Publishing Ltd
DOI: 10.1111/jim.12111
Keywords: angiotensin receptor blocker, cardiovascular disease, hypertension, Jikei Heart Study, valsartan.

How about intended Negligence and Ignorance?

- **World Wide**

- Around 2000 Discussion for Fraud, Misconduct Buyse, et al. of ISCB (1999)
- 1999 Misconduct in Cancer Trial of South Africa which was reported in ASCO Cleaton-Jones (2000)
- 2004 GSK faced US lawsuit over concealment of trial results Dyer (2004)
- 2010 Fraud in microarray genetic analysis in Duke, US Erika C. Hayden (2012)

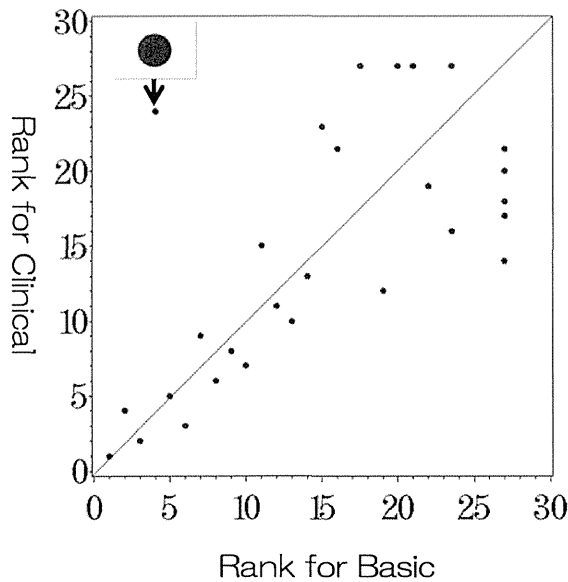
- **Action**

- Experts with Professional Ethics and Independent Data Management
- Clinical Trial Registration
- Disclosure for COI
- More reliable data

- **In Japan**

- Reconsideration of Research Ethics
- Statement of Japan Biometric Society

Comparison of Published Papers in major journal between 2008 and 2011

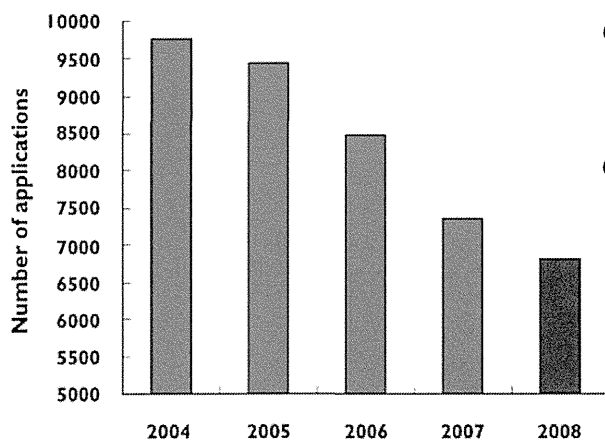


- Basic Top 5
USA→Germany→UK→**Japan**→France
- Clinical Top 5
USA→UK→Canada→Germany→France
Japan is ranked 24th!

Four Countries in both Basic and Clinical are



EU Directive 2001/20/EC ARO must comply with ICH-GCP since May 2004



- Br J Clin Pharmacol. 2009 May;67(5):487-93
- Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC