

平成17年度日本医師会治験推進研究事業研究報告書

## 治験のIT化の現状と課題 (CCT-IT-1701)

主任研究者 木内貴弘

(東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター)

平成18年3月

## 主任・分担研究者・研究協力者名簿

### 主任研究者

木内貴弘 東京大学医学部附属病院  
大学病院医療情報ネットワーク研究センター教授

### 分担研究者

石川洋一 国立成育医療センター治験管理室主任  
大津 洋 東京大学大学院医学系研究科 CBI ユニット特任助手  
小出大介 東京大学大学院医学系研究科 CBI ユニット特任助教授  
澤向慶司 日本製薬工業会  
高坂 定 保健医療福祉情報システム工業会  
古川裕之 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター助教授

### 研究協力者

足立武司 アベンティスファーマ株式会社薬事統括センターファーマコビジランス部  
小林章弘 グラクソ・スミスクライン(株)開発本部バイオメディカル・データサイエンス部  
塚田良雄 CDISC 日本グループ代表  
下邨雅一 保健医療福祉情報システム工業会  
長田徹人 ファイザー株式会社シニアマネージャー  
中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長

## 目次

|                                   |              |       |
|-----------------------------------|--------------|-------|
| <b>1. 総括研究報告書</b>                 | 木内貴弘         | 1-12  |
| <b>2. 分担研究報告書</b>                 |              |       |
| 2 - 1. 治験に関するデータ交換様式に関する検討        | 小出大介         | 13-31 |
| 2 - 2. 医療機関内における治験 IT 化の現状と課題     | 大津 洋         | 32-37 |
| 2 - 3. 電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題    | 石川洋一<br>古川裕之 | 38-44 |
| 2 - 4. 電子情報システムの運用形態の類型化と各々の特徴の分析 | 木内貴弘         | 45-57 |
| <b>3. 添付資料</b>                    |              |       |
| <b>A. 国内調査報告</b>                  |              |       |
| A-1. 治験関連システム文献調査結果一覧             | 小出大介         |       |
| A-2. 訪問先治験関連情報システム機能一覧            | 木内貴弘         |       |
| A-3. 亀田メディカルセンター                  | 小出大介         |       |
| A-4. 静岡県立静岡がんセンター                 | 大津 洋         |       |
| A-5. 東京大学医学部附属病院                  | 小出大介         |       |
| A-6. 国立成育医療センター                   | 石川洋一         |       |

## B. 海外調査報告

- |   |      |
|---|------|
| B-1. 海外調査報告:ファイザー株式会社(Pfizer Inc.)                  | 大津 洋 |
| B-2. 海外調査報告:米国 FDA 及び米国立がん研究所(NCI)                  | 小出大介 |
| B-3. 海外調査報告:デューク大学臨床研究所                             | 木内貴弘 |
| B-4. 海外調査報告:クインタイルズ社(Quintiles Transnational Corp.) | 石川洋一 |
| B-5. 海外調査報告:SAS 社(SAS Institute Inc.)               | 大津 洋 |

## C. 委託調査報告書

- |  |           |
|--|-----------|
| C-1. 米国他における CDISC に関連する現状と将来展望                            | クインタイルズ日本 |
| C-2. 内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査                          | 住商情報システム  |
| C-3. 病院情報システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算                    | 住商情報システム  |
| C-4. データセンター側(製薬企業など)の臨床試験管理システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算 | 住商情報システム  |

治験推進研究事業 総括研究報告書（課題番号 CCT-IT-1701）

## 治験IT化の現状と課題

所属 東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター

主任研究者 木内貴弘

研究期間 平成18年2月～平成18年3月

### 分担研究者

- (1)石川洋一 国立成育医療センター治験管理室主任
- (2)大津 洋 東京大学大学院医学系研究科 CBI ユニット特任助手
- (3)小出大介 東京大学大学院医学系研究科 CBI ユニット特任助教授
- (4)澤向慶司 日本製薬工業会
- (5)高坂 定 保健医療福祉情報システム工業会
- (6)古川裕之 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター助教授

### 研究協力者

- (1)足立武司 アベンティスファーマ株式会社薬事統括センターファーマコビジランス部
- (2)小林章弘 グラクソ・スミスクライン(株)開発本部バイオメディカル・データサイエンス部
- (3)塚田良雄 CDISC 日本グループ代表
- (4)下邨雅一 保健医療福祉情報システム工業会
- (5)長田徹人 ファイザー株式会社シニアマネージャー
- (6)中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長

### 1. 研究目的

最近、日本国内において実施される治験が減少（治験の空洞化）しているが、その最も大きな原因は、日本における治験実施の非効率性とその結果としての高コストにある。人件費の高い日本国内において、治験実施を推進していくためには、治験のIT化による治験実施の効率化が必須である。本研究の目的は、今後の治験IT化に向けた国の施策の検討に必要と考えられる情報の収集及び検討すべき課題の整理にある。

### 2. 研究成果

#### 2.1 研究成果の概要

治験IT化の文献・資料等の収集、内外の先進事例等の訪問調査、委託調査を実施し、これらを

もとに議論を行い、下記のように4件の分担研究報告書、添付資料(6件の国内調査報告書、5件の海外調査報告書、4件の委託調査報告書)として取りまとめた。添付資料は、各々が独立の資料として読めるものとなっている。

#### (1) 分担研究報告書

- 1) 治験に関するデータ交換様式に関する検討
- 2) 医療機関内における治験 IT 化の現状と課題
- 3) 電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題
- 4) 治験 IT 化のための情報システムの機能・接続形態の類型化とその特徴

#### (2) 添付資料

##### 訪問調査(国内)

- 1) 国内調査報告: 治験関連システム文献調査結果一覧
- 2) 国内調査報告: 訪問先治験関連情報システム機能一覧
- 3) 国内調査報告: 亀田メディカルセンター
- 4) 国内調査報告: 静岡県立静岡がんセンター
- 5) 国内調査報告: 東京大学医学部附属病院
- 6) 国内調査報告: 国立成育医療センター病院

##### 訪問調査(海外)

- 1) 海外調査報告: ファイザー株式会社(Pfizer Inc.)
- 2) 海外調査報告: 米国 FDA 及び米国立がん研究所(NCI)
- 3) 海外調査報告: デューク大学臨床研究所
- 4) 海外調査報告: クインタイルズ社(Quintiles Transnational Corp.)
- 5) 海外調査報告: SAS 社(SAS Institute Inc.)

##### 委託調査

- 1) 委託調査報告書: 米国他における CDISC に関連する現状と将来展望
- 2) 委託調査報告書: 内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査
- 3) 委託調査報告書: 病院情報システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算
- 4) 委託調査報告書: データセンター側(製薬企業など)の臨床試験管理システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算

#### 2.2 分担研究報告書の概要

下記に分担研究報告書の概要を要約して示す。

1) 治験に関するデータ交換様式に関する検討(分担研究者 小出大介)

世界には、様々なデータ交換仕様が存在するが、これらを「治験」というキーワードのもとに整理し、検討したのが、本分担研究書である。従来、個別の標準仕様について解説したものは、たくさん存在していたが、「治験」に関係のあるデータ交換仕様という観点から、整理し、検討したものはなかった。治験に関するデータ交換様式を中心となるのが、CDISC である。しかしながら、CDISC だけですべての標準仕様を規定しているわけではないし、すべてを規定すべきでもない。CDISC も、既存の他の標準を利用したり、一部にそのまま取りこんだりしている。また他の標準との互換性の維持や協調を図ったりしている。その概要を本分担研究書によって知ることができる。

2) 医療機関内における治験 IT 化の現状と問題点の把握(分担研究者 大津洋)

医療機関における治験 IT 化の現状と問題点を明らかにするために、治験 IT 化に関する先進的な取り組みをしている医療機関の文献調査を行い、主要な医療機関には訪問調査・ヒアリングを実施した。

日本国内の大手ベンダーで、治験関連情報システムを提供しているのは、主として1社だけであり、国内の先進事例はこの会社の病院情報システムを導入している場合がほとんどであった。現時点では、日本の医療機関の治験関連情報システムは、治験実施管理を支援する情報を取り扱うものがほとんどであり、治験症例データ自体の取り扱いや電子カルテとの連携を行っているものはごく少数であることがわかった。また連携を行っているごく少数の施設の中でも、電子的な症例データの提供を製薬会社に行っているのは国立成育医療センターだけであったが、データ交換仕様は独自のものであった。製薬会社毎に導入が始まっている EDC(Electronic Data Capture)は、院内の治験関係情報システムとの連携はまったくなく、迅速なデータ収集等の点で製薬会社側の利点は多いものの、医療機関側の利点がほとんどないと考えられた。

今後は、医療機関の治験関連情報システムは、従来の治験管理情報に加えて、治験症例データ自体の取り扱いもできるようにすること、及び現在まったく別個に稼働している EDC との連携を可能とすることによって、飛躍的な治験の効率化が実現すると思われた。そして、これらの実現のためには、電子カルテ、院内の治験関連情報システム、EDC を連携させる、標準的なデータ交換仕様が絶対に必要と考えられた。

3) 電子カルテ導入病院における治験実施に係る問題点の把握(分担研究者 石川洋一、古川裕之)

電子カルテ導入によって、治験実施は容易になったのか。少なくとも、モニターや監査担当者の SDV(Source Data Verification)については、必要な原資料(カルテ・検査画像等)の参照が迅速かつ容易にできるようにした点で、相当に電子カルテは役立っていることがわかった。しかしながら、原資料が電子化されているのに転記が必要となっている点、及び技術的には遠隔地からも原資料の確認ができるのに実際にはなされていない点が今後の課題である。前者は、データ交換の標準仕様の策定と実装によって解決可能であり、後者は一定のセキュリティ

ティ保護のための手段を講じることによって解決可能と思われる。

その他に顕在化していないが、大きな問題として、原資料としての電子カルテの適格性の問題がある。一般的に診療目的の観点からの電子カルテの真正性・信頼性を確保するための方策についての検討は行われているが、治験の原資料としての電子カルテの要件等については視野に入れられていない。従来、治験実施施設の適格性に認定は個々の製薬企業が独自の基準に基づいて行ってきた。電子カルテは新しい技術であり、治験の原資料として利用するためには、その運用管理体制についての一定のガイドラインがあった方が望ましいと思われる。今後の検討が望まれる。

#### 4) 治験 IT 化のための情報システムの機能・接続形態の類型化とその特徴(主任研究者 木内貴弘)

今後の治験 IT 化のために必要となる、治験関連情報システム(医療機関側)、臨床試験データ管理システム・EDC(製薬会社側)等について、現状と CDISC 標準の完成度の向上を踏まえて、どのような形態で相互接続し、運用していくかについて検討を行った。治験 IT 化の最終的な形態として、医療機関において発生した治験データを発生源入力によって、電子カルテに原資料として蓄積し、医療機関内の治験関連情報システムでデータ管理(治験実施の進捗管理だけでなく、データの品質管理も含む)した上で、EDC を介して、製薬企業側のデータセンターにオンライン送付する形態を想定した。電子カルテ側には、治験関連情報システムとの接続のために、CDISC インターフェイスを実装するか、もしくは電子カルテに治験関連情報システムを組み込んで、治験症例データを含めたデータのやりとりや両者の連携を図る方式が望まれる。EDC については、治験関連情報システムと連携可能か、もしくはこれに組み込まれた CDISC 対応の単一のクライアントソフトで、異なった会社の治験データを取り扱うことができ、治験症例データを製薬会社オンライン送付できるような運用形態が想定された。

この 1 年間で CDISC 標準の仕様策定・ソフト実装の動きは急激に加速しており、既に実用時期に達しつつある。今後は、日本においても治験 IT 化のための情報システムの構築・運用を積極的に行い、その経験をもとに国際社会で標準仕様を提案していけるようになることが望まれる。

### 3.2 訪問調査(国内)の概要

#### 3.2.1 目的

国内の医療機関における治験 IT 化の先進事例について調査・ヒアリングを行い、日本の医療機関における治験 IT 化の現状と課題を取りまとめるための資料とすることを目的として作成した。総括・分担研究報告書を作成するための基礎資料とする他、治験 IT 化の先進事例の報告資料として、各々単独の資料としても活用できるように配慮した。

#### 3.4.2 調査方法等

文献的資料の収集、関係者へのヒアリング等にもとづき、調査対象の医療機関を選定した。選定

にあたっては、医療機関の設置形態・ベンダー等が偏らないように配慮した。

### 3.4.3 調査結果の概要

調査対象の医療機関として、亀田メディカルセンター(医療法人鉄蕉会)、静岡県立静岡がんセンター、東京大学医学部附属病院、国立成育医療センター病院を選定した。設定形態は、各々民間病院、公立病院、大学病院、国立病院である。ベンダーについては、亀田メディカルセンター(関係会社の亀田医療情報研究所が開発)を除いては、富士通株式会社であった。その理由は、大手の国内ベンダーで、治験関連情報システムをパッケージとして持っているのは富士通のみであり、国内の先進事例は、富士通のパッケージをもとにして、必要な改造等を行って運用しているものがほとんどであることがわかったからである(添付資料 A-1:治験関連情報システム機能一覧)。調査結果の検討と考察については、分担研究報告書「医療機関内における治験 IT 化の現状と問題点の把握」にまとめられている。また個々の調査内容の概要については、下記のように本報告書に添付されている。

- 1) 治験関連システム文献調査結果一覧(添付資料 A - 1)
- 2) 訪問先治験関連情報システム機能一覧(添付資料 A - 2)
- 3) 亀田メディカルセンター(医療法人鉄蕉会)(添付資料 A - 3:担当者 小出大介)
- 4) 静岡県立静岡がんセンター(添付資料 A - 4:担当者 大津洋)
- 5) 東京大学医学部附属病院(添付資料 A - 5: 小出大介)
- 6) 国立成育医療センター病院(添付資料 A - 6: 石川洋一)

## 3.5 訪問調査(海外)の概要

### 3.5.1 目的

治験 IT 化、特に治験 IT 化のための標準技術である CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)への先進的な取り組みで知られている米国の関係機関について CDISC の現状と今後について、調査・ヒアリングを行い、日本における治験 IT 化の方針を検討する上での参考資料を作成することが目的である。

### 3.5.2 調査方法等

調査対象機関について、直接訪問して、調査・関係者へのヒアリングを行った。総括・分担研究報告書を作成するための基礎資料とする他、海外の治験 IT 化の状況を知るための報告資料として、各々単独の資料としても活用できるように配慮した。

製薬会社の事例として、FDA に対する電子的新薬申請用症例データの提出を最初に行った製薬会社として知られるファイザー社を調査対象に選定した。そして、ファイザー社からの申請を受ける立場にある米国 FDA も調査対象とした。製薬会社・規制当局の他に、治験の受託を行う組織として、米国 Quintiles 社とデューク大学臨床研究所(Duke Clinical Research Institute)の調査

を行った。Quintiles 社は、米国、欧州、日本の三極で国際的にビジネスを展開する大手の CRO であり、CDISC への先進的な取り組みで知られている。デューク大学臨床研究所は、大規模な非営利の ARO(Academic Research Organization)であり、自らの臨床試験データ管理システムへの CDISC の早期の実装で知られている。

### 3.5.3 調査結果

平成16年度の厚生労働科学研究費補助金特別研究事業の研究費により、製薬会社4社と2大学病院を訪問した。平成17年度は、本研究費によって、世界最大製薬企業ファイザー社、米国 FDA、Duke 大学臨床研究センター、CRO の Quintiles Transnational 社、そして、統計ソフト会社 SAS 社を訪問した。今回の訪問で、わずか一年の間に CDISC の仕様策定と関係者の取り組みが急速に進んでいるという強い印象を受けた。この背景には、FDA が 2004 年 7 月 21 日に行った「臨床試験データの申請には CDISC によって開発された SDTM (Study Data Tabulation Model)を使用」とするガイドラインの公表があった。現時点では、ガイドラインであるが、将来的には CDISC SDTM による提出が義務付けられるものと、訪問した施設の関係者は想定していた。

下記に今回の調査内容についての簡単なコメント等を記す。調査結果は、主として、分担研究報告書「治験に関するデータ交換様式に関する検討」および「電子情報システムの運用形態の類型化と各々の特徴の分析」で活用されている。

#### 1) ファイザー社(添付資料 B-1:担当者 大津洋)

ファイザー社では、CDISC SDTM を用いた規制当局への申請の概況を知ることができたのが大きな収穫であった。既存の独自のデータ定義を持つデータが存在している中で、CDISC 標準に対応するためには、機械的なデータ変換だけでなく、人間による介入が必要となる。このコストは決して安いものではないが、ファイザー社がこれに世界に先駆けて取り組んだのは、標準への早期の対応が会社の利益にかなうと考えたからに他ならない。勿論、リスクに対する評価も冷静に行っている。最終的な CDISC 標準への対応には、既存の自社システムの内部のデータ構造をみなおすことが必要であるが、その努力は既に始められている。ファイザー社の方との面会を通して、標準対応への地道な意欲と確信を感じることできた。

#### 2) 米国 FDA・NCI(添付資料 B-2:担当者 小出大介)

この数年の急速な CDISC 標準の普及・発展の動きは、明らかに米国 FDA のイニシアチブによるものである。しかしながら、CDISC 標準の策定に FDA は直接関わってはいない。FDA の担当者は、製薬会社の担当者に自分たちが何を望んでいるかを伝えている。まずは単純な申請情報の電子化によるデータ保管・管理の便宜であり、次には統計解析可能な形(製薬会社毎に仕様は異なる)での電子化症例データ提出による FDA 自身の手による統計解析の実現であり、最終的には製薬企業に依存しない標準化された仕様での症例データ提出による FDA 側の労力の削減である。

FDA の要望は、まずガイドラインという形で示され、製薬会社側の対応状況をみて義務化される。これに各製薬会社の担当者が対応することによって、CDISC 標準の策定が進んできたのである。

現行において、CDISC SDTMによる症例データ提出が実現して直ちに直接のメリットがあるのは、FDA だけである。しかしながら、各社は規制当局の要求に対応しなければならないという点からだけでなく、標準が確立した後の自社の治験業務の効率化も計算に入れている。そして、この点を理解しているからこそ、FDA も CDISC によるデータ提出を将来義務化することが可能であると考えているのである。更にこの FDA の方針を踏まえて、製薬会社側は、将来は CDISC による症例データ提出が義務化されることを想定して、CDISC 対応を進めている。日本でよくありそうな、行政と民間企業間の暗黙の了解にもとづいて CDISC の導入が進んでいるという印象を受けた。

### 3) Duke 大学臨床研究センター(添付資料 B-3:担当者 木内貴弘)

Duke 大学では、CDISC 標準へ対応するための実際的な方法について、よく理解することができた。CDISC 側だけで CDISC 対応するのではなく、また外部だけで CDISC への対応を図るのではなく、両方を組みあわせて実施するという Duke 大学が提唱したアプローチは、実際的で妥当と思われた。このやり方は、ファイザー、Quintiles でも支持されていた。SAS を CDISC 対応ツールとして使うというアイデアは、SAS が統計パッケージであるという先入観があったため意外な感じがしたが、当面の方針としては妥当と思われた。

### 4) Quintiles 社(添付資料 B-4:担当者 石川洋一、古川裕之)

大規模な製薬会社ではなく、既存のシステムを持っていないベンチャー企業が CDISC 導入の主体となっているという話は有益であった。日本では、ベンチャー企業の割合が相対的に少ないことが CDISC 導入にマイナスに作用するかもしれないと思われた。Quintiles 社では、顧客が既存のシステムを持っていない場合や特に指定しない場合には、CDISC 標準をデフォルトして勤めているとのことであった。また CDISC 導入には、デザインが単純で規模が小さいため、第1相試験が有利という情報は、実際の CDISC 導入を検討する上での重要な情報である。以上の状況のため、ベンチャー系製薬企業の第1相試験では、CDISC の運用実績が増えているということであった。

既存システムの CDISC 仕様へのデータ変換について実際的な話も有用であった。完全な自動変換は不可能であるが、半自動変換のための SAS ツール作成は6人週程度が目安ということであり、意外に CDISC 標準への対応のためのソフト開発投資は高くないのではないかと感じられた。

CDISC LAB は、既に3年間仕様が変わらず安定して使われており、他の CRO が LAB データを作った場合には、Quintiles のものと区別ができないということで、LAB の技術的な成熟を感じることができた。

### 5) SAS 社(添付資料 B-5:担当者 大津洋)

SAS は、医薬業界では、統計パッケージとしてデファクトスタンダードになっている。事実、FDA

が当初電子的なデータ提出のガイドラインとして指定したのは、SAS のデータフォーマット(SAS XPT)であった。自社のデファクトスタンダードを葬り去る可能性のある CDISC 標準に、SAS 社が積極的に関わってきていることは、意外に感じている向きもあるかもしれない。しかし、CDISC 標準の導入が不可避であると判断したのであれば、戦略としては標準に積極的に対応していく以外にはありえない。面会では、SAS の CDISC 実装の意欲が積極的に感じられた。Duke 大学でも SAS を、CDISC 標準にツールとして活用する考えが示されていた。複数の CDISC 対応のツールは出ているが、SAS はどの製薬会社も持っており、各社の担当者は使い方になれている。SAS が対応した CDISC に関する機能はすぐに各社で使うことができる。SAS は、データのハンドリング機能も強力である。CDISC 標準への対応のためのソフトウェアとして、当面の間中心的な役割を果たすのは案外 SAS かもしれないと感じられた。

### 3.6 委託調査の概要

#### 3.6.1 目的

日本における治験 IT 化のための指針策定に必要な CDISC に関する資料の収集・作成を目的とする。研究者自身が直接実施しにくい調査内容(ソフトウェア開発費用見積もり、市場調査等)について主に委託した。

#### 3.6.2 調査方法

具体的な委託調査内容と委託先は下記のとおりである。

- 1) 米国他における CDISC に関連する現況と将来的展望(添付資料 C - 1:委託先 クインタイムズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社)
- 2) 内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査(添付資料 C - 2:委託先 住商情報システム株式会社)
- 3) 病院情報システムへの CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり(添付資料 C - 3:委託先 住商情報システム株式会社)
- 4) データセンター側(製薬企業・CRO 等)の臨床試験データ管理システムへの CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり(添付資料 C - 4:委託先 住商情報システム株式会社)

#### 3.6.3 委託調査結果の概要

- 1) 米国他における CDISC に関連する現況と将来的展望(添付資料 C-1)

CDISC 標準が整備されてきた経緯、現況及び将来的展望が、米国を中心に記述されており、最近の急激な CDISC 標準の普及の理由を知ることができる。CDISC 標準は、規制当局である FDA が主体となって策定したのではなく、主として製薬企業・CRO・ソフトベンダーの担当者等によって策定されてきたものである。しかしながら、CDISC 標準整備の進展に対して、FDA が過去に非常に大きな影響を与えてきた事情が明確に解説されている。

従来、製薬企業の臨床試験データ管理システムは、各社毎に異なっており、長年をかけて開発・運用を行ってきたシステムを変更して、標準化することの積極的な意義は当初十分認識されていなかった。1990 年代より、FDA の主導によって、申請データ提出の電子化が推進されてきた。初期段階では、紙ベースのデータをそのまま PDF したのからはじまり、順次、統計解析も可能なようなデータ構造、メタデータを含む、より高度な電子化データ(SAS XPT 等)、製薬会社に依存しない CDISC 標準にまで段階的に FDA のガイドラインが引き上げられてきている。FDA の審査の利便性から考えれば、各社から提出されるデータが各会社に依存しない形で標準化され、直ちに統計解析可能な形の方が便利なのは当然である。また症例データの標準化が行われれば、異なる製薬会社の異なる治験の症例データをすべてマージして統計解析することも可能となる。このような FDA の意向にあわせて、CDISC 標準が製薬企業担当者・CRO・ソフトベンダー担当者によって策定されてきた。この結果は、FDA の承認するところとなり、FDA のガイドラインに反映され、逆に FDA への電子化申請の高度化に貢献してきている。

CDISC 標準に基づく症例データの電子申請が、FDA によって表明されたために、関係者の CDISC 標準の完成度向上への取り組みと、その自社システムへの導入に向けての動きが近年急激に加速している。一方、CDISC 標準に完成度が高まるにつれて、製薬会社、CRO 等は、標準を採用して業務を実施することの重要性・効率性に気づくようになってきており、CDISC 標準の策定・採用を促進する要因となっている。

## 2)内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査

平成 18 年 3 月の時点で委託先の住商情報システムが把握しえた 8 社の 16 製品の製品概略が調査・報告されている。バリデータ (validator、データの妥当性の検証ツール)、変換ツール (SAS、Oracle Clinical 等のデータを CDISC 標準に変換するツール)、ビューワー (CDISC ODM、SDTM のデータに対して、図表化・データ構造の表示等の処理を行い、データ参照の利便性を図るツール)、作成ツール (CDISC ODM、SDTM によるデータを作成するツール) 等が製品化されていることがわかる。国内のベンダーによるものがまだ存在しない。

## 3)病院情報システムへの CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり

今回は、既存病院情報システムへの CDISC インターフェースの実装費用の概算見積もりを短期間で効率的に進めるために、システムの前提条件を下記のように限定して、単純化した。

- (1)既存の病院情報システムのデータ項目を CDISC に整合させることは行わず、必要なデータ項目の追加のみを行う(従って、自動的に変換できないデータ項目が一定の割合で発生することが予想される)。
- (2)CDISC インターフェースの実装は、既存病院情報システム内部に実装する。従って、病院情報システム外部にデータ変換システムの設置は前提としない。
- (3)CDISC 標準へのデータ変換のための商用化ツールは使用せず、すべて病院情報システムベ

ンダーが自ら実装する。

(4)コード変換、用語統一の問題については現時点では配慮しない。

試算経費の総額は、2億4千万円であり、その内訳は下記となっている。

表. 病院情報システムへの CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり

| 試算経費内訳                    | 概算費用               |
|---------------------------|--------------------|
| 要件定義                      | 3000 万円 (15-20 人月) |
| 病院情報システムデータベースへの治験関連情報の格納 | 3000 万円 (15-20 人月) |
| 病院情報システムの治験関連機能の追加        | 8000 万円 (40-50 人月) |
| CDISC フォーマット出力機能の作成       | 3000 万円 (15-20 人月) |
| システムテスト                   | 3000 万円 (15-20 人月) |
| システムバリデーション               | 2000 万円 (15-20 人月) |
| システム導入作業                  | 2000 万円 (15-20 人月) |

今回見積もりは、具体的な要件仕様を厳密かつ詳細に明示して行ったものではなく、また特定の実在するシステムを対象としたものではない。また今回はわずか、2ヶ月という期間で行われたものである。このため、今回の見積もりに高い精度を期待するのは困難であると考えている。今後、更に正確な見積もりを得るためには、実装内容・必要要件の明確化・類型化を行い、各ベンダーのパッケージ毎にきめ細かく試算していくことが必要と考える。しかしながら、非常に大まかであったとしても、今回、具体的な目安となる金額を算定したことには意味があると考えている。

#### 4)データセンター側(製薬企業・CRO 等)の CDMS への CDISC インターフェース実装費用の概算見積もり

大手製薬企業は、Clinitrial、Oracle Clinical を採用しているところが大半(しかしながら、通常広範なカスタマイズがなされている)であり、大規模複雑な治験を含めて、数多くの治験を実施している。一方中小の製薬企業は、独自のシステムを持っているところが多く、治験は小規模で単純な臨床試験がほとんどであり、その実施数も少ない。このため、大手では、Clinitrial、Oracle Clinical を CDISC 対応することが現実的であり、中小の製薬企業では、MS-Office 等を活用して対応することが現実的となる(もし自社システムを使わないのであれば、CRO の活用が現実的となる)。

既存 CDMS への CDISC インターフェースの実装費用の概算見積もりを短期間で効率的に進めるために、システムの前提条件を下記のように限定して、単純化した。

1)既存の CDMS のデータ項目を CDISC に整合させることは行わず、必要なデータ項目の追加のみを行う(従って、自動的には変換できないデータ項目が一定の割合で発生することが予想され

る)。

2)コード変換、用語統一の問題については現時点では配慮しない。

試算経費の額は、各々下記となっている。

○大手製薬企業向け試算

Clinitrial 採用の場合 1億8千万円

Oracle Clinical 採用の場合 2億4千万円

中小製薬企業向け試算

MS-Office 等の活用 1億2千2百万円

今回見積もりは、具体的な要件仕様を厳密かつ詳細に明示して行ったものではなく、また特定の実在するシステムを対象としたものではない。また今回はわずか、2ヶ月という期間で行われたものである。このため、見積もりに高い精度を期待するのは困難であると考えている。今後、更に正確な見積もりを得るためには、実装内容・必要要件の明確化・類型化を行い、きめ細かく試算していくことが必要と考える。

#### 4. 研究内容の倫理面の配慮

本研究では、医療機関・製薬企業等の調査・報告書作成の際に、訪問先から要求された守秘義務等を遵守した。本研究は、直接患者等の情報等を使うものではないが、本研究によって検討の対象となった、情報システム等がセキュリティ保護・臨床試験の倫理的な側面に対応できるようになればならないのは当然である。

#### 5. 考察

治験実施の全面電子化のもたらすメリットは非常に大きいと考えられるが、データ交換標準がない状況で、医療機関が独自仕様のシステムへ投資することはリスクが高く、製薬企業の協力も得られない。製薬企業側が治験 IT 化への投資を行う場合に、医療機関の協力を求める場合も同様である。CDISC は、治験 IT 化のために中心となる標準であり、約10年の歴史、仕様策定・管理のための組織を持ち、他に対抗となる標準が存在しない。米国 FDA のイニシアチブによって、CDISC 標準の仕様策定と普及が近年急速に進んでおり、CDISC は、既に実験期から実用期に達しつつある。新薬の開発を行う大手製薬企業が、世界最大規模の米国の医薬品市場で新薬を販売しないことは想定しにくく、近い将来にすべて大手製薬企業が CDISC への対応を迫られることになる

予想される。外資系製薬企業・CRO は、既に CDISC に互換性を持つように、社内のシステムの対応を始めている。

製薬企業を中心に CDISC 標準の仕様策定と実利用が進んだことによって、CDISC 標準を医療機関内における治験 IT 化のために活用できる段階になっている。しかしながら、米国でも CDISC の活用は規制当局への申請への利用が主体であり、まだ製薬会社・CRO 内での使用に限られている。治験効率化の必要な部分は、むしろ医療機関内における治験実施の部分の方が大きい。医療機関における治験 IT 化については、日本がイニシアチブをとれるように、日本の医療機関において、CDISC 対応の治験関連情報システムを早急に開発・運用することが望まれる。治験 IT 化のためには、情報システムの開発及び相互接続の他にも、電子化された治験データの品質管理、セキュリティ保護対策、人材育成等の問題が存在している。また治験 IT 化によって、医療機関の臨床試験部、臨床開発担当者、モニター、CRC 等の業務にも大きな変化が発生することが予想される。これらの課題のほとんどは、理論的に考えているだけでは解決が不可能であり、実際に治験関連情報システムを開発・運用する中で、解決方法を考えていかなければならない問題であると考えられる。製薬企業は、治験効率化に役立つのであれば、必要な投資を実施するだけの資金があるが、医療機関側が治験 IT 化を実施するためには、少なくとも初期段階では研究費配分・モデル事業の実施等の国による支援が必要である。我が国における治験 IT 化のために、今後どのタイミングでどのような支援を実施するかについて、国は直ちに検討を行う必要があると考える。

国の支援を検討する際に十分留意しておくべきなのは、CDISC 標準による治験 IT 化のメリットは単に治験の領域だけに留まらないことである。治験 IT 化によって、各医療機関には、治験関連情報システムが整備され、EDC と連携して、治験症例データの電子的な収集が容易に可能となるが、このインフラはそのまま一般の臨床・疫学研究、症例登録(がん登録、手術登録等)に用いることが可能である。また CDISC 標準の普及によって、複数の異なった研究の症例データをマージして、統計解析することも非常に容易となる。治験 IT 化は、結果として、医学研究(臨床・疫学研究、症例登録)を強力に推進することになる。このため、標準データ交換仕様にもとづく治験 IT 化の推進が、日本国民の健康・医療レベルの向上に与える効果は計り知れないほど大きい。

治験推進研究事業 「治験IT化の現状と課題」 分担研究報告書(課題番号 CCT-IT-1701)

## 治験に関するデータ交換様式に関する検討

所属 東京大学大学院医学系研究科・クリニカル・インフォマティクス研究ユニット・臨床疫学部門

研究者 小出 大介

研究期間 平成18年2月～平成18年3月

### 研究要旨

治験においては、様々な機関の間でデータのやり取りがなされる。標準的なデータ交換仕様がないと、機関毎に異なるデータの仕様に対応しなくてはならないため、労力と時間がかかり、さらに転記等を伴う場合には誤転記の可能性も生じる。各機関の情報システムは、その要求される機能や設計思想の違いによって多様であり、システムの内部仕様を統一することは不可能である。このため、システムの内部仕様の統一ではなく、むしろデータ交換のためのデータ入出力の標準様式を取り決め、各機関がその様式にあわせてデータを取り出して、相互に交換する方式が現実的であると考えられる。本研究では、患者情報等の交換に用いられている標準データ交換仕様について、国内外のインターネットサイトを利用してサーベイを行い、その治験のデータ交換仕様への利用について考察した。その結果、治験データ交換のための標準仕様としては、CDISC が最も有力な候補と考えられた。CDISC は、しっかりした組織により継続的にメンテナンスされており、メッセージングについても HL7 という標準化団体と協力関係を築いている。既に SDTM による FDA への申請もなされていることから、その地位はゆるぎないと思われる。今後は、治験電子化の推進のために CDISC 標準の周知をはかるとともに、国のイニシアティブのもと、実装に向けたテストなどを実施し、治験制度や用語・コードも含めた、日本で運用するために必要な改良点など明らかにしていくことが必要であろう。

### 1. 目的

治験においては医療機関、CRO、製薬企業、国などの間でデータのやり取りがなされる。それぞれ相手ごとに様式が違っていると、個々に対応せざるをえないので、手間がかかり時間を浪費することになる。さらに転記などを伴う場合にはそれだけ誤記の可能性が増える。国の IT 戦略においても医療分野の情報化は重点領域であり、医療機関においても電子カルテなど情報システムを導入する病院が増えている。従って電子的にデータを交換できれば正確さの向上と迅速化が期待できるが、医療機関の情報システムが多様である現状を考えるとシステム自身を標準化するより、データ交換のための標準様式を取り決め、各施設

がその様式にあわせてデータを取り出すことが現実的であると考えられる。治験において交換されるデータの多くは臨床情報であることから、本研究では臨床情報の交換において使われている標準について国内外についてサーベイし、その治験への利用について考察する。

## 2. 方法

国内外の診療情報のデータ交換様式の標準を検討するにあたりまず検索から行った。医学分野の文献検索では通常 PubMed や医学中央雑誌が利用されることが多いが、団体の活動が論文化されていないことも多いと思われ、インターネット検索の Google を利用した(国内：[www.google.co.jp](http://www.google.co.jp) 国外：[www.google.com](http://www.google.com))。

そして検索式は日本語では「標準 AND 臨床 AND 交換 AND (情報 OR データ)」とし、一年以内に更新歴のあるアクティブな日本語サイトとした。英語の検索式では「Standard AND clinical AND exchange AND (information OR data)」とし、同様に一年以内に更新歴のあるアクティブな英語のサイトとした。さらに詳細な情報については医学中央雑誌や PubMed にて検索を行い文献を入手した。

(倫理面への配慮)

個人に関わる情報は取り扱わなかった。

## 3. 結果

### 3.1 日本におけるデータ交換様式の標準化

まず国内の Google では、244,000 件ヒットした(2006 年 2 月 10 日現在)。その中から主な臨床情報やデータの交換の際の標準になりえる、または関連すると思われるものとして、次の項目を取り上げた。

- 1) 治験実施管理システム(SGML 治験共通ソフト)
- 2) J-MIX
- 3) MERIT-9
- 4) MML
- 5) JAHIS
- 6) HELICS 協議会
- 7) 医薬品副作用報告様式
- 8) 治験(臨床試験)事前登録
- 9) 用語・コード
  - 標準病名集
  - MedDRA/J

標準臨床検査マスター/JLAC10  
標準医薬品マスター (HOT コード)

3.1.1 治験実施管理システム(SGML 治験共通ソフト)

平成 9 年(1997 年)に「医薬品の臨床試験の実施の基準」であるいわゆる新 GCP が改定され、翌年全面施行された。これを受けて当時国立大学病院が治験実施体制を整備し、治験を円滑に行うためのシステムとして、国立大学医学部附属病院長会議常置委員会の共通ソフト開発ワーキンググループによって平成 10 年(1998 年)にこのシステムが開発された。さらに各病院の医療情報システムとのインターフェースとして「共通プロトコル(治験実施要綱)」が、「MML/MERIT-9 研究会」、日本保健医療情報システム工業会(JAHIS) および国内主要ベンダー 4 社と協議のもとで作成され、下記サイトにて公開されている(merit-9.mi.hama-med.ac.jp/his-hl7/his-hl7.html)。このプロトコルは SGML を利用するタグ付の構造化した形式となっており、システム間の通信における規約は後述する HL7 の Ver2.3 に準拠している。この共通プロトコルは、「国立大学病院への治験情報文書提出のための標準書式 V2」として、アーム&ピリオド概念の導入や記載の柔軟性をもたすようにバージョンアップされている。

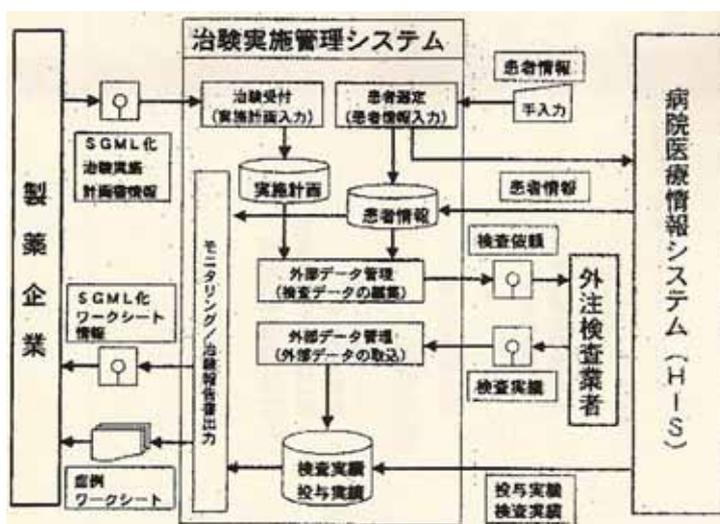


図 1. 治験実施管理システムの概念図

(定金典明. 医療とコンピュータ 11(9):29-34, 2000 より引用)

このシステムの概略機能を説明すると、図 1 のようになる。まず各製薬企業から治験届けや治験プロトコルをフロッピーディスク(FD)で医療機関が受け取る。この情報をシステム側で展開し、実施計画であるスケジュール管理を行ったり、治験依頼者に対するモニタリング支援機能、さらに HIS から治験で必要となる薬や検査結果など臨床データが送られたり、さらに症例ワークシートも電子的または紙に印刷して依頼元である企業に提出

できる。これにより Quality Control や Quality Assurance の施設格差を無くし、信頼性の高い結果を期待でき、当時としては画期的なシステムであった。

国立大学病院には無償で配布されたが、実際にはほとんど使われることはなかった。その原因としては、システムが電子的に臨床データを取得するためには HIS との連携が必要であるが、このためには HIS との接続費用がかかるなど、維持・管理費用の問題があることがあげられる。一方、システムを単体で使おうとするとデータの再入力などが発生する等と使用するメリットがない。さらに依頼者である企業にとっても電子的に症例ワークシートを受け取っても自社で受け入れるシステムがなく、そもそも SGML に則って電子的プロトコールを作成すること自体が負担となり、協力の理解が得られないなどの問題もあった。加えて更に共通プロトコール様式(SGML 様式)も、その後の技術や必要要件など時代の進展にあわせてメンテナンスがなされることなく、陳旧化してしまい、支援ツールがあまりなく、修正無く提出される電子的プロトコールは殆どないとのことである(堀川裕子、他：臨床薬理 33(2): 325S-326S, 2002)。これには共通プロトコール自体が多彩なプロトコールに対応するようフレキシビリティがあり、かえって曖昧さゆえの電子ファイル作成の困難さもあると思われる。

### 3.1.2 J-MIX ([http://www.medis.or.jp/4\\_hyojyun/dataset/index.html](http://www.medis.or.jp/4_hyojyun/dataset/index.html))

J-MIX とは、the Japanese Set of Identifiers for Medical Record Information Exchange の略であり、日本名称は「電子保存された診療録情報の交換のためのデータ項目セット」といわれる。財団法人医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)が支援して、電子保存された診療録情報の交換のためのデータ項目セット検討委員会およびワーキンググループにより診療録等の電子保存を実施している医療機関相互間において患者の診療録情報を電子的に交換する場合に必要な標準的なデータ項目セットについて検討し、その結果を報告書として取りまとめたものである。表現形式としては XML としており、そのためのデータ項目には一意識別性を確保した標準的なラベルとしての日本語名称とそれに対応する英語名称を定めてある。また、それらのデータ属性も定義されている。具体的には、診療目的で医療機関が他の医療機関に診療情報を提供する場面、行政機関に届け出等の目的で診療情報を提供する場面、臨床研究等で匿名化した診療データを収集する情報交換場面の3つを想定して作られている。必ずしも治験を想定して作られているわけではないが、臨床データの交換を考える上では参考になるであろう。

### 3.1.3 MERIT-9 (<http://merit-9.mi.hama-med.ac.jp>)

これは MEDical Record, Image, Text, - Information eXchange の略であり、日本医療情報学会の1研究会として1999年から2002年まで活動され、その後も厚生労働省科学研究の一環として浜松医科大学医療情報部でメンテナンス作業が続けられてきた。その間平成15年度経済産業省連携型電子カルテ推進事業においても、香川、大阪、福岡などの数ブ

プロジェクトで紹介状規格として採用されている。現在では上記の J-MIX 準拠、さらに後述の HL7 RIM 準拠、HL7 CDA R2 準拠が次々に行なわれてきて、現在は V3 となっている。

具体的には実際のユースケースを「診療情報提供紹介状」「外注検査依頼/結果報告」「院外処方せん」に絞り、例えば紹介状では独自の XML-DTD を作成して、これから外部の HL7 ファイル(処方、検査結果)や DICOM、JPEG ファイル(画像)を参照する形で、診療施設 DB 間情報交換の形式となるようにしている。平成 17 年の厚生労働省医政局研究開発振興課による標準的電子カルテ推進委員会の最終報告書においても相互運用性を実現するために普及すべき規格として明示されている。また先述の「治験実施管理システム」においても「治験情報文書提出のための標準書式」策定に協力した実績がある。

### 3.1.4 MML (<http://www.medxml.net>)

MML とは、Medical Markup Language の略であり、これは異なる医療機関(電子カルテシステム)の間で、診療データを正しく交換する為に考えられた規格である。すなわちデータ交換のための標準フォーマット(MML: Medical Markup Language)である。MML は XML 技術を用いて開発されている。

この考え方は、多数の電子カルテシステムの多様性を保証した上で、他の施設とのデータ交換の際、MML 文書(XML インスタンス)に変換して送出する。受け取った側は、MML 文書化されたデータを、自施設のシステムに合った形式(順序)に変換してデータベースに格納する。こうすることによって、施設毎の独自性を保ちながら、全国の医療機関とデータの交換が可能となる。また各々のシステムは各ベンダーが競争して作り、競争の原理が働き、より使いやすいシステムが生まれることになる。MML は 1995 年 5 月に宮崎で開かれた Seagaia Meeting(日本医療情報学会電子カルテ研究会年次総会)を契機に、1996 年度からスタートした厚生省電子カルテ開発プロジェクトの研究グループ(電子カルテ研究会のメンバーで構成される)に継承され発展した。2000 年には NPO として MedXML コンソーシアムが設立され、現在 Version3 が発表されている。Version3 では、後述する HL7 Version3 の Standard: Clinical Document Architecture (CDA)準拠としている。同じ HL7 Version3 の CDA 準拠であるが、情報の粒度(granularity)の違いから、診療情報提供書 1 つにしても MERIT-9 と MML との間でシステム間相互運用性は実現していない。

### 3.1.5 JAHIS (<http://www.jahis.jp/index.html>)

JAHIS とは、保健医療福祉情報システム工業会(Japanese Association of Healthcare Information Systems Industry)のことである。JAHIS 自身はベンダーの団体であり、データ交換様式の名称ではない。平成 6 年(1994 年)に「日本保健医療情報システム工業会」として設立し、その後の平成 10 年(1998 年)に福祉分野を本格的に事業領域に含むことを明示して名称を「保健医療福祉情報システム工業会」とした。組織の目的は、保健医療福祉情報システムに関する技術の向上、品質および安全性の確保、標準化の推進を図ることによ

り、保健医療福祉情報システム工業の健全な発展と国民の保健・医療・福祉に寄与し、もって健康で豊かな国民生活の維持向上に貢献することとなっている。平成 18 年 2 月現在、会員企業は 339 社となっている。この JAHIS では「JAHIS 標準」として技術的標準、「JAHIS 技術文書」として上記標準に準ずる文書等の制定を行っている。現在までに臨床検査データ交換規約や処方データ交換規約等 10 種類の標準が制定され、Web 上で公開されている。

### 3.1.6 HELICS 協議会 (<http://helics.umin.ac.jp/>)

HELICS Board (Health Information and Communication Standards Board)のことで、医療情報に関する産学協同の非営利団体であり、保健医療福祉情報の標準化活動を行う団体間での一貫性のある活動を実現するために、標準化の方針と内容について協議を行い、さらに利用目的ごとに採択すべき標準規格を推奨し、その利用のための指針を示すことを目的としている。日本医療情報学会や先の JAHIS も会員である。この協議会において採択された標準規格は「医療情報標準化指針」となり、さらに標準化の推進のための情報として「医療情報標準化レポート」が出されている。現在、医療標準化レポートとして、標準医薬品マスター(HOT 番号)や JAHIS の処方や臨床検査データ交換規約など 8 レポートが Web で公開されている。

### 3.1.7 医薬品副作用報告様式 (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

医薬品の副作用報告は医療機関から国への報告と、製薬企業から国への報告と様式が違う。いずれも ICH E2b/M2(個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様)をベースにしているが、医療機関からの報告の方が簡易版となっている。医療関係者による国への副作用報告は、平成 15 年(2003 年)の薬事法改正により義務化されている。報告様式は「医薬品安全性情報報告書」というものであるが、特に必須項目は設定されておらず、入力可能な最大限の情報を記載することとなっている。2005 年からは電子的な国への報告も可能となっているが

(<http://hanyous.mhlw.go.jp/shinsei/crn/servlet/CRNTetsuzukiServlet?eventCd=EGov&tetsuzukiID=14493>)報告にあたっては事前にユーザ ID とパスワードの発行および電子証明書の手と設定が必要となっている。また国立系病院を結ぶ HOSPnet にも医療機関からの副作用報告システムが存在する。さらに現在 UMIN (大学病院医療情報ネットワーク: University hospital Medical Information Network)においても医薬品による個別症例安全性報告システムが構築されており、電子的に作成して施設内や UMIN のサーバ上に報告を蓄積したり、そのままプリントアウトして FAX や郵送により国への報告もできる仕組みが作られている。

製薬企業から国への報告様式については、完全な ICH E2b/M2 準拠となっている。約 200 項目について SGML 形式でデータを作成し、FD または CD-ROM か、または電子メールによって報告することとなっており、現在約 70%の報告が電子メールで行われている。平成

15 年(2003 年)11 月末から電子的報告が義務付けられている。国際的には最低限 送信者、患者を特徴づける情報、副作用等の異常所見、被疑薬の情報が必要とされているが、さらに国内では項目ごと必須項目など設定されているので、ガイドラインに従う必要がある。副作用や疾病に対するコードとしては、ICH で取り決められた MedDRA/J を用いることになっている。また国内では J 項目という特に行政管理上必要な項目が ICH E2b/M2 とは別に設定されている。データ様式については上記 URL 医薬品医療機器情報提供ホームページから参照できる。

### 3.1.8 治験（臨床試験）事前登録

(ICMJE 声明 : [http://www.icmje.org/clin\\_trial.pdf](http://www.icmje.org/clin_trial.pdf))

(WHO technical consultation on clinical registration standards meeting :  
[http://www.who.int/ictrp/news/ictrp\\_sag\\_meeting\\_april2005\\_conclusions.pdf](http://www.who.int/ictrp/news/ictrp_sag_meeting_april2005_conclusions.pdf))

(日本医師会臨床試験登録 : <https://dbcentre2.jmacct.med.or.jp/ctrialr/>)

(JAPIC 臨床試験情報 : [http://www.clinicaltrials.jp/user/cte\\_main.jsp](http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp))

(UMIN-CTR : <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

これは治験（臨床試験）を始める前に予め試験の概要を特定のインターネットサイトに登録するものである。平成 16 年(2004 年)9 月の医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE : International Committee of Medical Journal Editors)および BMJ の声明によって、欧米の主要 11 雑誌が臨床試験を事前に登録しなければ該当の臨床試験の論文は審査を受け付けないとした。これにより平成 17 年(2005 年)7 月 1 日以降に始まる試験は事前に登録しなければならないこととなった。製薬企業などが行う臨床試験に対しても、国際製薬団体連合会(IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) および日本製薬工業協会が「治験情報の登録と開示に関する共同指針」を公表している。さらに WHO(世界保健機関)が平成 17 年(2005 年)4 月に WHO technical consultation on clinical registration standards meeting を開催し、臨床試験登録に必要なデータ項目について合意された。この項目としては、試験に対するユニークな識別番号 (Unique trial number)、試験に対するその他の識別記号 (Secondary IDs)、試験の簡略名 (Title of the study (Brief title))、試験の正式名 (Official scientific title of the study)、対照疾患 (Condition)、介入と対照の内容 (Intervention(s))、主要アウトカム評価項目 (Primary outcome)、副次アウトカム評価項目 (Key secondary outcome)、主要な適格基準 (Key inclusion and exclusion criteria)、試験のタイプ (Study type)、臨床試験の登録日(Trial registration date)、試験開始予定日 (Anticipated trial start date)、目標参加者数 (Target sample size)、倫理委員会による承認の有無 (Research ethics review)、研究費提供元 (Funding source(s))、主要な試験実施責任組織 (Primary sponsor)、共同実施組織 (Secondary sponsor(s))、試験の問い合わせ先 (Responsible contact person)、責任研究者の連絡先 (Research contact person)、進捗状況 (Recruitment status)である。

国内ではいち早く UMIN が平成 16 年(2004 年)にワーキンググループを立ち上げ、サービスの一環として臨床試験登録システムを運営することを取り決め、UMIN-CTR として平成 17 年(2005 年)6 月 1 日から稼動を始めた。その後、2005 年 7 月 1 日より、財団法人 日本医薬情報センター (JAPIC)が、主に製薬企業の実施する臨床試験を対象に臨床試験登録システム (JapicCTI)を稼動させた。また日本医師会も 2006 年より、主に医師主導型治験を対象に臨床試験登録サイトを立ち上げた。現在、厚生労働省の科学研究費の補助を受け、研究班が立ち上がり、UMIN、JAPIC、日本医師会、保健医療科学院のメンバーで構成されている。そして日本国内で稼動している 3 登録システム (UMIN-CTR、JapicCTI、医師会の登録システム)を横断的に検索できるように、ポータルサイトを保健医療科学院に設置される予定となっている。

### 3.1.9 用語

標準病名集 (<http://www2.medis.or.jp/stdcd/byoumei/index.html>)

医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)が開発しており、標準病名マスターともいわれる。正式名称を「ICD10 対応電子カルテ用標準病名マスター」と呼び、平成 11 年(1999 年)4 月の第 1 版公開以来、電子カルテ、病歴管理などのシステムを支える基本マスターの役割を果たしている。平成 13 年(2001 年)には標準化を一步進めるための、いわゆるリードチームを明確化した階層構造をもつマスターとして再構成され、さらに平成 14 年(2002 年)6 月からは、同時公開された診療報酬請求用の傷病名マスター第 2 版との連携強化により、医事会計システムの基本マスターとしても利用できるように拡張整備され第 2 版となっている。特に平成 14 年(2002 年)4 月 19 日付の厚生労働省保険局医療課長通知により「レセプトに記載すべき傷病名」を収載するマスターとなり、一層利用が広まっている。MEDIS-DC のサイトから無償ダウンロードができるほか、3 万円で CD-ROM 版も購入可能となっている。現在は Version2.43 となっている。

MedDRA/J ([http://www.sjp.jp/~jmo\\_new2006/](http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/))

これは MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)の日本語版である。MedDRA 自身については後述するが、副作用用語をもとに疾患名称まで広く網羅する。国内では(財)日本公定書協会により維持管理されている有償の用語集である。事業規模により価格は異なる。平成 11 年(1999 年)12 月の厚生省(現 厚生労働省)通知により、薬事法の規定に基づく「医薬品副作用・感染症症例報告書」に使用される医薬品副作用等用語について、日本語版 MedDRA 収載用語の使用が推奨されている。CD-ROM の媒体として検索用ツールとともに配布されるほか、公定書協会内のサイトにて検索もできる。MedDRA/J は英語版を構成している 12 の ASCII ファイルに日本語の記述を収載している 6 ファイルを加えて構成され、日本語と英語を対比して使用できるバイリンガル版として提供されている。さらに日本語の情報としては漢字記述、カナ読み(最大 3 つ)、日本語カレ

ントフラッグが追加されている。厚生労働省の研究班として日本語の標準病名集とのマッピングが試みられたが、完全なマッピングは不可能であり、部分的な対応付けに留まっている。

#### 標準臨床検査マスター/JLAC10

(標準臨床検査マスター：http://www.medis.or.jp/4\_hyojyun/download/index.html)

(JLAC10：www.jscp.org/JLAC10/index.htm)

JLAC10 とは日本臨床検査医学会による臨床検査項目分類コードのことである。昭和 38 年(1963 年)に原型ができ、昭和 61 年(1986 年)に電子化に対応すべくコード化され、平成 2 年(1990 年)に JLAC10 となり平成 17 年(2005 年)11 月に最新版の JLAC10 Ver. 10.a07 が無償で公開されている。この JLAC10 は国際的な検査コードである LOINC との対応もある。JLAC10 のコードは 5 つのパッケージからなり、分析物コード(5 桁)、材料コード(3 桁)、測定法コード(3 桁)、識別コード(4 桁)、結果識別コード(2 桁)がある。そしてこれらを組み合わせると 1 つの検査項目が決定されるので、最大 17 桁におよぶ。ただし組み合わせが複雑なことから 6 桁で表現する仕組みも考案されている。

標準臨床検査マスターは、MEDIS-DC が提供するレセプト電算処理にも対応した検査コードである。上記 JLAC10 をさらに婦人科や耳鼻科領域などの生体検査も符番し、レセプト検査名との対応を MEDIS-DC で行っている。従って JLAC10 の 15 桁コードをそのまま保持し、その後ろにレセプト用の診療行為マスターの検査部分のコード 9 桁が付加された形となっている。現在は Version0.91 が公開され、今後の保守体制としては診療行為コードの変更(約 2 ヶ月毎)または JLAC10 の変更(約年 2 回)の都度、検査マスター作業委員会が中心となり、MEDIS-DC、日本臨床検査医学会および保健医療福祉情報システム工業会(JAHIS)と連携して行うことになっている。

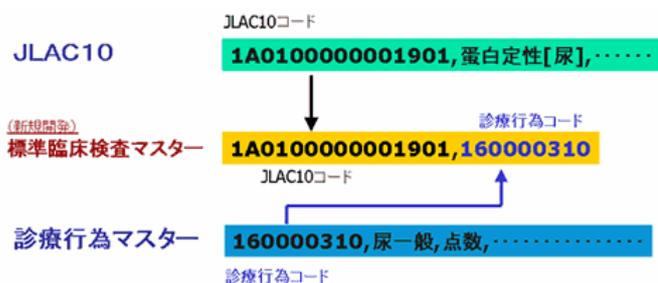


図 2. 標準臨床検査マスター/JLAC10 の対応関係  
(MEDIS-DC の Web ページより引用)

#### 標準医薬品マスター (HOT コード)

([http://www.medis.or.jp/4\\_hyojyun/download/index.html](http://www.medis.or.jp/4_hyojyun/download/index.html))

現在国内で使用されている医薬品コードの現状は、医薬品の承認、市販後調査、副作用報告、流通、薬価、レセプト処理などの目的別に 10 種類を超えるコード体系が利用されている。さらに各医療機関で使用されている医薬品コードの多くが独自コードである。そこで医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)において医薬品コード検討委員会を設置し、医薬品コードの標準化について検討と標準マスターの開発作業がなされた。

標準医薬品マスター収録の 4 つのコード体系の概要は以下のとおりである。1) 薬価基準収載医薬品コード(通称厚生省 12 桁コード)、2) 個別医薬品コード、3) JANコード、4) レセプト電算処理システム用コード。そして、標準医薬品マスターにおいては、全コードを相互運用するための基準コードとして、13 桁の HOT コードを導入している。この HOT コードは、1)医療用医薬品(ただし 5 年以上前に中止になったものは除く)、2)販売会社を明示的に意識して取り扱う、3)包装形態(例 PTP 包装、分包等)、包装数量等も考慮する、4)既存繁用の医薬品コードとの対応を明示するという基本方針のもとに策定されている。さらに絶対的の遵守事項として、1)使用コードの再使用の禁止(永久欠番制の堅持)、2)患者の視点で考えて、同一とはいえないものは別番号とすること(併売品等)、3)作成時において処方用(7 桁)は薬価基準収載医薬品コードとの粒度の面での同一性を保持すること等が採用されている。全体(13 桁)では現状において最も細かいコードの付与単位である JANコードと 1対1 対応とする。そこで、HOT コードの基本的骨格であるコード 13 桁は、その内訳は (1)処方用 7 桁(CD 1 桁を含む)、(2)会社用 2 桁、(3)調剤用 2 桁、(4)物流用 2 桁となっている。ただしこれらのコードは国内独自のコードであり、海外の医薬品コードとの対応はない。

### 3.2 海外におけるデータ交換様式の標準化

海外の Google では 17,500,000 件ヒットした(2006 年 2 月 10 日現在)。その中から臨床情報やデータの交換の標準になりえる、または関連するものとして、次の項目を取り上げた。

- 1) CDISC
- 2) HL7
- 3) ICH eCTD
- 4) ICH E2b/M2 (Recommendation Notebook)
- 5) ISO TC215
- 6) DICOM
- 7) 用語・コード
  - SNOMED-CT
  - MedDRA
  - LOINC

## ICH M5

3.2.1 CDISC ([www.cdisc.org](http://www.cdisc.org))

CDISC とは Clinical Data Interchange Standards Consortium の略で、医療及び生物製剤の開発における臨床試験のデータやメタデータの電子的な取得、交換、申請、保管を支援する業界標準を開発している非営利組織で製薬企業の担当者を中心に活動が行われ、規制当局である FDA もオブザーバーとして参加している。そしてデータの質向上と製品開発の迅速化を目指し、ベンダーに中立でプラットフォームに依存しない世界標準の開発を進めている。既に HL7 との協力で CDISC の治験情報に関する規格を含めて表現する作業が行われている。

CDISC は、1997 年秋にボランティアグループとして米国で活動が始まり、2000 年 2 月に製薬企業、CRO、コンピュータ関連企業等をもとに非営利団体として設立した。2001 年にはヨーロッパグループが立ち上がり、2003 年 1 月には日本グループ(JCG)が発足した。毎年各極で Interchange を開催している。

CDISC のチームとしては、ODM(Operational Data Model)、Lab (Laboratory Data Model)、SDS(Submission Data Standards)、SEND (Standard for Exchange of Non-clinical Data)、ADaM (Analysis Data Modeling)、Terminology、Protocol Representation がある。主だったものを説明すると、まず ODM は臨床試験の際に収集される様々なデータを交換、保存するための形式であり、業者やソフトなどに依存しないように設計され XML で表記することになっている。さらにこのモデルにはデータや管理情報が含まれており、試験の最中や保存後に異なるシステム間で共有する必要がある情報も含まれている。また FDA 21CFR Part11 に適合している。LAB は検査データの収集と交換のための標準モデルであり、CDISC 表準の中で最も完成度が高いとされている(この 3 年間は改訂なく、安定して利用されている)。項目については、海外では標準である LOINC が利用されている。LAB はコンテンツについてのモデルであり、ASCII、SAS、XML、HL7Ver3 などを用いて適用することができる。SDS は、規制当局に申請する臨床試験の標準の Case Report Tabulation (CRT)用データセットの構成、構造およびフォーマットのガイドとして作成され、改良が続けられてきた。現在は、SDS は標準仕様を策定するチームの名称として使われ、標準仕様自体は Study Data Tabulation Model (SDTM)と呼ばれるようになっている(現在 Version 3.11)。米国では、SDTM が eCTD の適用に際しての FDA のガイダンスに明記された。ADaM は、規制当局への申請のための統計解析結果を生成するためのガイドラインや用例から構成されている。これらの関係性を表現すると図 3 のようになる。

3.2.2 HL7 (<http://www.hl7.org/>)

HL7 とは Health Level Seven の略であり、1987 年にアメリカで設立され、現在 20 カ国以上にわたり会員 2000 人以上を擁する任意団体である。日本も 1998 年に支部を設立して

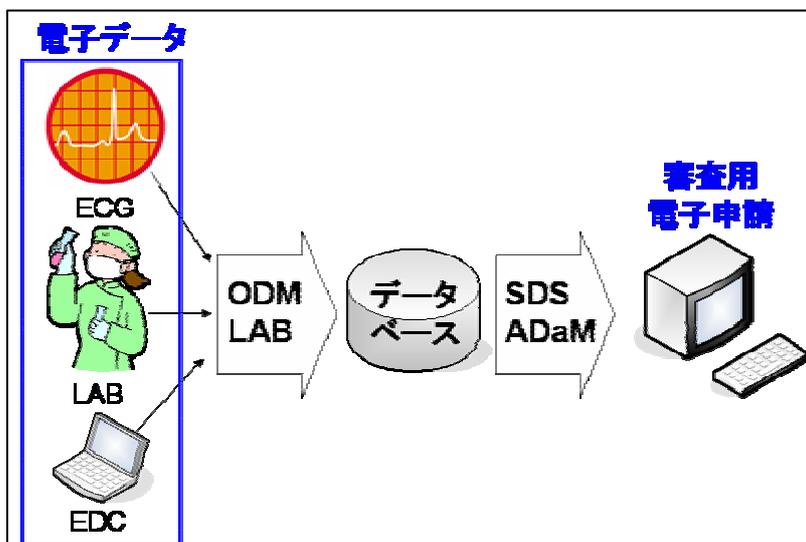


図 3. CDISC による臨床から申請へのデータの流れ

いる。この団体は医療情報交換のためのデータ形式を取り決めており、その規格の一部は ISO や ANSI にも承認されている。そしてアメリカ、イギリス、オランダ、オーストラリアなどの国家的 EHR(Electric Health Record)プロジェクトに採用されている。この HL7 の名前は、ISO-OSI の第 7 層上でのメッセージトランザクションを対象とし、それ以下の層については規定しないことに由来している。

現在世界的に普及しているのは Version 2.x であり、これは定められた業務で発生した事象を契機(トリガー)にメッセージを生成する。そして先頭 3 文字のメッセージタイプや 3 文字の事象タイプに続き、特定のコード化規則による区切り文字(| や ^ など)による可読的な可変長のメッセージで記述される。例えば簡単に患者基本情報である患者 ID が PID001、氏名：日本太郎、性別：男性、生年月日：1950 年 11 月 27 日の人の情報を送信するとその PID セグメントは下記ようになる。

```
PID||OPC-001|PID001|| 日 本 ^ 太 郎 ^^^^^D^I~ に ほ ん ^ た ろ う
^^^^^D^P~NIHON^Tarou^^^^^D^A | 19501127 |
```

M<cr>

メッセージに関しては問い合わせのような同期的なプロトコルでも片方向のプロトコルでも可能である。

また新しく作られた Version3 では、Version 2.x における分野ごとのばらつきや解釈の違いを生みやすい点や、開発手法がないといった課題を克服し、方法論ではオブジェクトモデリングによる統一モデリング言語(Unified Modeling Language : UML)の主要な要素を利用している。そして基準とする情報モデルは RIM (Reference Information Model)として、そこから HL7 のメッセージが導出されるようになっている。さらにメッセージ自身は XML

の形式となっている。またこれを用いた CDA(Clinical Document Architecture)とよばれる構造化された医療情報文書の形式も定められ、これは現在 Release2.0 となっており、国内でもこの CDA に準拠した紹介状の形式などが運用され始めている。なお HI7 の Version3 において治験領域では CDISC と共同の作業がなされている。

### 3.2.3 ICH eCTD (<http://estri.ich.org/ectd/>)

ICH は International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use の略であり、日米 EU 医薬規制ハーモナイゼーション国際会議と言われる。この ICH は優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため国際的なハーモナイゼーションを推進する会議であり、日米 EU の規制当局と製薬団体から組織され、WHO などがオブザーバーで参加している。そして eCTD とは Electronic Common Technical Document の略であり、Common Technical Document とは新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料のことでその電子版が eCTD である。CTD は Quality、Efficacy および Safety の 3 部門からなる M4 によって議論され、2001 年 6 月にそのガイドラインが発表された。さらにその電子版は M2 という電子化を検討するグループで行われ、2002 年 9 月に仕様書が作成された。eCTD の目的は、医薬品の承認申請にかかわる情報を審査当局と申請者(企業)との間で取り交わすためのメッセージ標準である。CTD 自身、各極に共通な下記の第 2 部(モジュール 2)から第 5 部(モジュール 5)を対象としており、第一部(モジュール 1)である「申請書等行政情報及び添付文書に関する情報」の内容などについては地域固有として分けている。表現形式としては XML を用いることになっており、そのための DTD(Version3)及び標準スタイルシートも示されている。日本および米国においてこの eCTD は製薬企業に対して適用されており、米国ではそのガイダンスにおいて CDISC を用いることを推奨したが、日本においてはその点での特に記載はされていない。

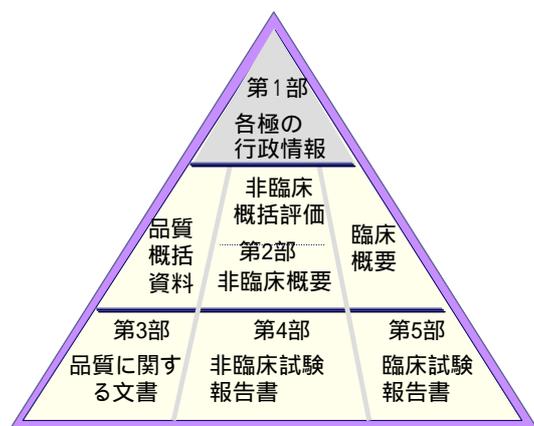


図 4.CTD の構成図

### 3.2.4 ICH E2b/M2 (Recommendation Notebook) (<http://estri.ich.org/icsr/>)

ICH の E2b は個別症例安全性報告(ICSR : Individual Case Safety Report)を送るためのデータ項目及びメッセージ仕様について取り決める専門家グループである。1997 年に初版のガイドラインを公表し、その電子化については医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準を取り決める別の専門家グループである M2 が担当し、2001 年に仕様書を公表している。200 項目以上の入力フィールドがあり、SGML 形式で報告することとなっている。市販後の安全性報告のみならず市販前の安全性報告も対象としている。米国では 2000 年の夏に、EU では 2001 年 12 月に実装されたが、電子的報告が必須ではなく、あくまで提出可能な企業のみとなっている。日本では 2003 年 10 月末より企業から国への医薬品の安全性報告は全て電子的に報告することとなった。2001 年の EU の実装においてさらに E2b のガイドラインについて検討の必要性が発生したことから、2003 年から再度ガイドラインの改訂作業に入っていて、特に治験段階などにおける副作用報告への対応が強化され、2006 年中に新しい E2b/M2 のガイドラインと仕様を取りまとめられる予定である。

さらに M2 としては医薬品規制情報に用いる電子的標準についても改訂する作業が行われており、2005 年の 5 月に Recommendation Notebook ver. 3.0 が承認されている。この新たな Recommendation Notebook では XML が取り入れられたことから、今後の E2b の報告様式についてもこれまでの SGML から XML に変更される可能性が大きい。

### 3.2.5 ISO TC215 (<http://www.iso.ch/>)

ISO は International Organization for Standardization の略で国際標準化機構のことで 1947 年に発足した。日本の事務局は JISC(日本工業標準調査会)である。この専門家部会として TC(Technical Committee)があり、その Health Informatics の担当が TC215 で 1998 年に設立された。幹事はアメリカの ANSI が担当している。現在 8 つのワーキンググループ(WG)があり、WG1 が Data structure、WG2 が Data interchange、WG3 が Semantic content、WG4 が Security、WG5 が Health cards、WG6 が Pharmacy and medicines business、WG7 が Devices、WG8 が Business requirements for Electronic Health Records となっている。年 2 回の頻度で会議を持ち、標準化の取り決めを行っている。

### 3.2.6 DICOM (<http://medical.nema.org/dicom/2004.html>)

Digital Imaging and Communications in Medicine の略であり、1980 年代半ばから日本、アメリカ、ヨーロッパのそれぞれの学会、工業会が協力してできた医療画像の国際規格である。特に The American College of Radiology (ACR)と The National Electronic Manufactures Association (NEMA)が中心的役割を果たした。これにより異種の画像機器(モダリティ)であってもインターフェース上の接続が可能となり、今日の PACS(Picture-archiving and communication systems)が普及することとなった。現在の最新は 2004 年版

であり、上記からダウンロードできる。DICOM は国内でもよく普及しており、医療分野の標準化において最も成功した成果物であるとされている。

### 3.2.7 用語・コード

SNOMED-CT (<http://www.snomed.org/>)

SNOMED とは Systematized Nomenclature of Medicine の略で、米国臨床病理医協会 (CAP: The College of American Pathologists) が作成した用語集である。当初は病理の用語集だったが、現在ではもっとも大きな医療用語集の 1 つとなっており、概念数は 34 万となっている。もとは 1965 年に病理学構造化用語集 (SNOP: Systematized Nomenclature of Pathology) として作られたものが、1974 年に SNOMED となった。そして 2002 年にイギリスの NHS (National Health Service) が作成した Clinical Terms Version 3 (ReadCode) を統合したのが SNOMED-CT (Clinical Terms) である。半年に 1 回のペースで改訂されている。2003 年 7 月に NLM (米国医学図書館) と 3240 万ドルで 5 年間のライセンス契約が結ばれ、SNOMED-CT の Core Content (付属ツールや US Drug Extension などを除いたもの) は、NLM が作成している UMLS に含まれることになって、米国内では無償で利用できることとなった。なお SNOMED-CT の日本語版は作成されていない。

SNOMED-CT の構造について説明すると、まず同義語は 1 つの概念に対して、複数の記述子が登録されているため、それぞれが同義語となっている。そして同義語には、完全修飾語 (Fully Specified Name)、優先語 (Preferred)、同義語 (Synonym) と 3 種類ある。そして全ての概念は「SNOMED CT Concept」という最上位概念の下位概念になっていて、「所見」「疾患」「処置」などの最上位概念のすぐ下の概念を、「カテゴリー」と呼び、全部で 19 種類ある。

MedDRA (<http://meddramsso.com/MSSOWeb/index.htm>)

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) は、ICH の M1 において 1997 年に作成されたもので、上位概念から SOC (器官別大分類) HLGT (高位グループ用語) HLT (高位語) PT (基本語) 及び LLT (下層語) の 5 階層構造を有する医学用語集である。図 5 のようにコードとしては 8 桁で、階層構造をイメージで表すと Tree 型であり、複数の上位概念から 1 つの概念に辿り着くことができる。MedDRA は、ICH で合意後、維持管理は MSSO (Maintenance and Support Service Organization) に業務委託された。当初は頻繁に改訂されたが、現在は年 2 回のペースでの改訂となっている。最新は 2006 年 3 月にリリースされた Version 9.0 である。開発の段階でそれまでの標準的な副作用用語集である WHO-ART (Adverse Reaction Terminology) そして日本では J-ART (日本語版 WHO-ART) が内包されることとなった。ICD-9 との対応付けのもと作成されたが、ICD-10 との対応付けはなされていない。必要な変更が生じた際は MSSO または日本国内では公定書協会内にある JMO に Change request を送付することとなっている。

SOC : 10021881 感染症および寄生虫症  
 HLTG : 10047438 ウイルス感染症  
 HLT : 10019972 ヘルペスウイルス感染  
 Pt : 10019958 単純ヘルペス眼感染  
 LLT: 10011019 角膜ヘルペス  
 LLT: 10019945 眼ヘルペス  
 LLT: 10019955 単純ヘルペス性角膜炎  
 LLT: 10023334 ヘルペス性角膜炎  
 HLT : 10030045 眼球感染, 炎症およびその関連症状  
 HLTG: 10021877 眼部の感染, 刺激症状または炎症  
 SOC : 10015919 眼障害

図 5. MedDRA の例

米国では SNOMED-CT との対応付けがなされたが、まだ十分な対応付けとなっていない。さらに National Cancer Institute の CTC-AE(Common Terminology Criteria for Adverse Event)との対応が現在協議されている。

LOINC (<http://www.regenstrief.org/loinc/>)

当初は Laboratory Observation Identifier Names and Codes の略で、臨床検査と所見のための標準的な用語集であった。現在はバイタルサインや心電図なども含めた拡張がなされたことから、Logical Observations、 Identifiers、 Names & Codes が正式な表記となっている。1994 年に活動が始まり、初版が 1995 年にリリースされた。インディアナ大学の Regenstrief Institute がメンテナンスを行っており、最新は Version2.16 で 2005 年 12 月にリリースされて無償でダウンロードできる。13 のサブコンポーネントからなり、用語は正式表記にも省略表記にも対応し、ID を有する。例えば HbA1c の検査は CPT コードでは 83036 と表記されるが、LOINC では 4548-4、4549-2、17855-8、17856-6 となる。また最近では用語とコードと検索ツール (RELMA) も提供されるようになっている。

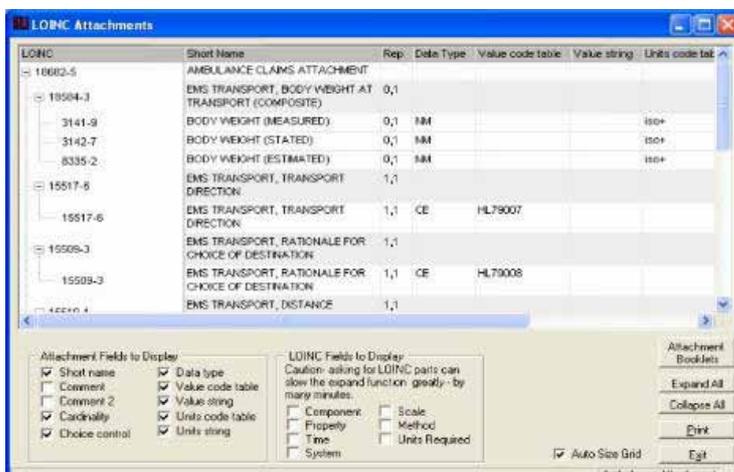


図 6 . RELMA による LOINC コードの表示例

ICH M5 (<http://www.ich.org/cache/comp/2196-272-1.html#M5>)

ICH の M5 は「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」を取り決める専門家グループであり、2003 年 11 月に主に ICH E2b および M2 のメンバーから担当を選んで設立が決まった。この ICH M5 の目的は、日米 EU の間で、共通の項目、フォーマットを用いて、医薬品情報のデータ交換を行うことであり、ガイドラインは、共通項目名及びその項目に対しての入力マニュアルとなることを意図している。2005 年 5 月にガイドライン（案）が作成され、2006 年中に正式なガイドラインが承認されることを目指して活動している。

構造を説明すると、まず医薬品コードとしては、医薬品識別子(MedID)と製剤識別子(PhPID)とある。MedID は承認番号毎に付与される ID で、国-地域別に付与される識別子-エラー検出コードという形式で、例えば日本の医薬品であれば、JP-123456789-Y というようになる。従って国内の JAN であろうが HOT であろうが、また米国でよく使われる NDC であろうが、その国で一意に特定できれば良いわけである。PhPID は Pharmaceutical Product Identifier の略であり、同一製剤を特定するための ID であり、4 種類にわけられる。PhPID1 は「有効成分」のみ、PhPID2 は「有効成分+力価+力価の単位」、PhPID3 は「有効成分+製剤剤形」、PhPID4 は「有効成分+力価+力価の単位+製剤剤形」となっている。さらに管理用語(Controlled Vocabulary)として有効成分、投与経路、剤形、投与量単位の標準化も検討されている。

#### 4. 考察

治験のデータ交換様式を検討するにあたって、少し広く臨床データの交換、そしてその際に重要となる用語やコードについてサーベイをしてまとめた。本研究で取り上げていないものとして、他に診療報酬関係の DRG や DPC などのコードやレセプト電算処理システムのデータ様式などもあるが、直接治験と関連は現状ではないことから割愛した。

本研究で広くサーベイした結果でも、治験のデータ交換様式として最も期待されるのは CDISC であろう。これに取って代わり得る有力な標準は他に存在しない。CDISC 自身がしっかりした組織によりメンテナンスされており、メッセージングについても HL7 という標準化団体と協力関係を築いており、相互運用性が考慮されている。既に SDTM による FDA への申請も開始されており、その地位はゆるぎないと思われる。かつて日本で治験実施管理システムによる治験情報文書提出のための標準書式 V2 が作成されたが、その後のメンテナンスが無いのが普及に至らなかった原因の一つと考えられている。また SGML 作成のツールが不足し、電子的プロトコールが適切に作れない例が多いことも原因である。そして何より依頼元の製薬企業にとってあまりメリットがなく、標準化への理解が得られなかったのが最大の問題であった。

今後日本において治験のデータ交換様式を考えるにあたり、日本で CDISC に代わる治験のデータ交換様式を新たに作るとすると、既に 10 年近くの遅れをとっており、また上記の

メンテナンス体制が十分でないことを考えると得策ではなく、むしろ既存の CDISC が適用可能であるかを検討し、不十分な点を微修正していくのが現実的であると思われる。既に日本でも eCTD が開始されていることもあり、原データの電子化まで考えた際に CDISC 以外に候補はない。またメッセージングについては国内でも HL7 が少しずつ普及し始めており、その対応を考えるべきであろう。そして日本語表記については、既存の J-MIX や MERIT-9 や MML の表記などを参考にすべきと思われる。ただ同じ HL7 CDA をベースにした紹介状であっても MERIT-9 形式と MML 形式でシステム間相互運用性が実現していないということで、どの程度の情報粒度でデータ交換するかが重点になると思われる。

使用する用語・コードについては、規制上の疾患名や副作用名として MedDRA で可能と思われるが、国内で普及している標準病名との対応、米国でも SNOMED-CT との機械的なマッピングは完全には成功しておらず、この点は機械的に行うより、専門的に訓練を受けたコーダーによってなされるしか現状では他に手立はないように思われる。治験における副作用報告については、ICH と CDISC との連携があまりよくないように思われ、この点について双方が今後すりあわせをしなければならないと思われる。検査コードも LOINC はアメリカなどを中心に既に治験のデータ交換の際に利用されているが、国内の JLAC10 やその拡張版の標準臨床検査マスターもそれに対応したメンテナンスされる必要がある。検査の分野は国内では主要 3 社で殆どシェアを独占しているが、標準化へのインセンティブが欠けており、なかなか普及していない。医療機関においても同様に検査コードで独自コードが利用されているところも少なくなく、今後国が 2011 年にはレセプト電算処理システムによるオンライン提出を 100%とする構想を掲げていることから、そのシステムの普及に伴い、標準臨床検査マスターのメンテナンス強化が図られることを期待したい。医薬品コードに関しては、ICH M5 の活動があまり国内外で知られていないように思われ、特に医療機関において顕著に思われる。これまでも ICH での議論は規制当局と製薬企業との間の取り決めであり、医療機関は対象外とみなされてきたが、実際には ICH - GCP でみるように現場の医療機関においても大きな影響を及ぼしていることから、関係者との連携をはかる必要があるであろう。さらに治験で心電図など画像系の情報を交換することも特に海外では頻繁になされている。ここで DICOM まで取り上げる必要はなく、おそらく海外では LOINC で包含できていると思われるが、日本の検査コードについてはいずれもまだそこまで十分対応しきれておらず、国内での実装についてはさらに検討が必要なところであろう。

今後制定された標準が普及するためには標準を取り決める組織からの承認も必要と考えられ、その点では ISO TC215 や国内では HELICS 協議会や JAHIS 標準となることなども考えられる。そしてアメリカにおいて FDA がイニシアティブをとったように、日本でも厚生労働省が確固たるイニシアティブを取る必要がある。その際には強制的としては反発を招きかねないので、あくまで推奨として対応可能なところから始め、ツール開発を促すなり、さらに標準化作業においても助言を与えたり、パイロットテストの機会を与えたりなども重要と思われる。

## 5 . 結論

治験電子化のための標準データ交換様式に関する検討を行うにあたって、インターネットを利用し、臨床データの交換における標準規格やその際に利用する用語・コードについて広くサーベイしてまとめた。その結果、CDISC が治験電子化のために中心的な役割を果たす標準であると考えられた。CDISC は、組織的かつ継続的にメンテナンスされており、メッセージングについても HL7 という標準化団体と協力関係を築いている。既に SDTM による FDA への申請も開始されていることから、その地位はゆるぎないと思われる。日本国内で新規に治験電子化の規格を考案するには時間とリソースを浪費することになりかねない。既に国内でも HL7 をはじめとしたメッセージングは普及しつつあり、インフラは整ってきている。今後は、治験電子化の推進のために CDISC 標準の周知をはかるとともに、国のイニシアティブのもと、実装に向けたテストなどを実施し、治験制度や用語・コードも含めた、日本で運用するために必要な改良点等を明らかにしていくことが必要であろう。

治験推進研究事業 「治験IT化の現状と課題」 分担研究報告書(課題番号 CCT-IT-1701)

## 医療機関内における治験電子化の現状と課題

所属 東京大学大学院医学系研究科・クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット・臨床疫学部門

研究者 大津 洋

研究期間 平成18年2月～平成18年3月

### 研究要旨

医療機関における治験電子化の現状と問題点を明らかにするために、治験電子化に関する先進的な取り組みをしている医療機関の文献調査を行い、主要な医療機関には訪問調査・ヒアリングを実施した。その結果、医療機関における治験関係の情報システムは、治験管理上の情報を取り扱うものが主流であり、症例データ自体の取り扱いや電子カルテとの連携を行っているものはごく少数であることがわかった。また製薬会社毎に導入が始まっている EDC(Electronic Data Capture)は、院内の治験関係情報システムとの連携はまったくなく、製薬会社側の利点は多いものの、医療機関側の利点がほとんどないと考えられた。

今後は、医療機関の治験関連情報システムは、従来の治験管理情報に加えて、治験症例データ自体の取り扱いもできるようにすること、及び現在まったく別個に稼働している EDC との連携を可能とすることによって、飛躍的な治験の効率化が実現すると考えた。そして、これらの実現のためには、電子カルテ、院内の治験関連情報システム、EDC を連携させる、標準的なデータ交換仕様が絶対に必要と考えられた。

### 1. 目的

日本の治験は、コストが高く、症例の集積・データの回収までに時間がかかる等の数多くの問題を抱えている。その原因として、一般的な人件費の高さ、医師への治験の経済的・学問的インセンティブの低さ、医療機関側の治験実施・管理体制の不十分さがあげられている。また被験者である患者側にも治験の意義が十分理解されていない上に、国民皆保険によって、治験参加の積極的なインセンティブにも欠けている。以上のような状況の中で、近年の日本で実施される治験の数が減少してきている(空洞化)。国内で実施される治験の減少は、経済的な損失だけではなく、日本人の遺伝的な特性を考慮した医薬品等の治療効果・副作用の評価が不十分になるというデメリットをもたらす。

治験活性のために、国も全国治験活性化3ヵ年計画等によって、大規模治験ネットワークの構築、治験コーディネータの養成、医師主導治験への支援、国民への治験に対する理解の促進・情報

提供等の対策を実施してきている。しかし、治験の低コスト化、迅速化を図るためには、これらの対策に加えて、治験の電子化の推進が必要であると考えられる。

本研究の目的は、治験の効率化をはかるため施策を検討するにあたり、文献的調査、訪問調査・ヒアリング等によって、日本の医療機関及び検査会社における治験電子化事例を検討し、日本における治験電子化の現状と今度の課題を明らかにすることにある。

## 2. 方法

日本国内で、治験電子化への先進的な取り組みを行っている医療機関を文献検索によりリストアップし、その主要なものについて、訪問調査・ヒアリングを実施した(添付資料 A)。選定にあたっては、医療機関の設置形態・ベンダー等のバランスを配慮した。また治験の中央検査機関となる検査会社についても治験への対応状況についてもヒアリングを実施した。以上の結果をもとに、日本における治験電子化の現状と課題について検討を行った。

## 3. 結果

### 3.1 治験電子化の先進的医療機関の現状

調査対象の医療機関として、亀田メディカルセンター(医療法人鉄蕉会)、静岡県立静岡がんセンター、東京大学医学部附属病院、国立成育医療センター病院を選定した。具体的な各医療機関の治験電子化の状況については、添付資料 A - 1(治験関連情報システム比較一覧表)、A - 2(亀田メディカルセンター)、A - 3(静岡県立静岡がんセンター)、A - 4(東京大学医学部附属病院)、A - 5(国立成育医療センター病院)を参照されたい。ここでは、医療機関全体を見た場合の特徴及び各医療機関の比較について記載する。各々の設定形態は、民間病院、公立病院、大学病院、国立病院である。ベンダーについては、亀田メディカルセンター(関係会社の亀田医療情報研究所が開発)を除いては、富士通株式会社であった。その理由は、大手の国内ベンダーで、治験管理システムをパッケージとして持っているのは富士通のみであり、国内の先進事例は、富士通のパッケージをもとにして、必要な改造等を行って運用しているものがほとんどであったからである。東京大学医学部附属病院以外の訪問調査医療機関で、全面的に電子カルテが稼働していた。また同病院でもこの2、3年のうちに稼働させる予定である。

静岡県立静岡がんセンター、東京大学医学部附属病院、国立成育医療センター病院では、富士通株式会社の治験管理システムを使用しているが、独自のカスタマイズや運用を実施することによって、少しずつシステムが異なっている(添付資料 A-1)。特に静岡県立静岡がんセンター、国立成育医療センター病院の場合には、治験症例データ自体の入出力が可能な点が特筆すべき事項である。

静岡県立静岡がんセンター、国立成育医療センター病院は、1)最近新設されたこと、2)すべての疾病・患者年齢層を網羅的に診療対象とする総合病院ではなく、がんや成育医療等に特化した高度専門医療機関であるという2つの共通の特徴を持っている。このため、治験への対応を考えたシステム作りが最初からなされており、診療内容がある程度特化しているため、電子カルテシステム

を中心とした「クリニカルパス」のと治験情報管理の連動、スキャナーやテンプレート等を活用した治験データの入力・参照等が比較的实施しやすい。

一方、亀田メディカルセンター、東京大学医学部附属病院は、大規模な総合病院で情報システム構築の歴史長いことから、既存の医事会計やオーダリングシステムに治験関連情報システムが追加された形をとっている。従って、治験患者の管理や文書管理 / 参照等の治験実施管理を主体とした補助的利用に限定されている。

全体に共通していえることは、医療機関内における治験電子化を考えるにあたり、医療機関勤務者にとっても利便性、例えば「治験関連の情報をいかに電子カルテシステム上で参照できるか」もしくは「医師や医療従事者に治験関係のスケジュール等を伝えるか」等が主な関心の対象となっており、申請および第三者評価に耐えうるデータとして情報伝送するかについての考慮が意識的になされていないことがわかった。

### 3.2 Electronic Data Capture(EDC)の現状

近年、Electronic Data Capture (EDC) を活用する製薬企業が外資系を中心に増えてきている。EDC の方式は、専用クライアントソフトを用いる方式と Web ブラウザーを用いる方式の、大きく2つに分けることができる。専用クライアントを用いる方式では、使いやすい、きめ細かなユーザーインターフェイス・機能の実装が可能であるが、通常指定された端末でしか利用できない。一方、Web ブラウザーを用いる場合には、新規のソフトのインストールを要せずに、数多くの端末で利用可能であるが、ユーザーインターフェイス・機能の上で一定の制約が存在する。近年、導入費用が安価で、運用の容易な Web ベースのものが増えてきており、各治験担当医師は試験毎にアクセスする URL が通知され、治験実施担当者はそのサイトを閲覧することによりデータ入力・参照が可能となっている。

現在の EDC は、医療機関側の病院情報システム、治験関連情報システムとの連携がないため、システムの開発については、臨床試験の実施組織(企業、主任研究者側)がすべて費用を負担しており、医療機関側のシステム開発に関わる費用負担はない。しかしながら、医療機関側では、EDC を利用して治験を実施する利点はほとんどなく、その一方で下記のような問題が存在している。

- ・ 試験毎にサイトが異なるため、複数の治験を担当している医療関係者にとってサイト名やアクセス用の ID・パスワードの管理が煩雑になる可能性がある。
- ・ 検査値のデータについては、別途中央検査機関から(実施組織が費用を支払うことによって)電子化され、入力されている場合もあるが、その他のデータの場合には、通常、EDC システムは直接入力するのが基本である。現状の CRF は残念ながら医師が望む入力フォームと大きく異なる場合があり、記述入力もまだ多く存在していることから、医療従事者への入力の負担が多い。
- ・ 治験実施する医療機関では、情報漏えい対策として外部アクセスを禁じていることも少なくな

い。EDC システムの多くが、外部アクセスを基本としているため、治験システムと連携のためには規定の見直し・利用端末を限定する・専用端末を利用するなどの制限を加えなければならないが、情報漏えい対策が十分かの検証が難しい。

- ・ 利用するパソコンの環境の変化により EDC システムが稼動しなくなる可能性があり、数年という治験のスパンを考えた場合、医療機関内部のコンピュータ管理基準が適用できないケースも発生し、管理が煩雑になる。

一方、治験依頼側としては、紙で運用してきた場合と比べて CRF 回収や問い合わせに関わってきた時間を短縮できることから、より早く情報が入手できるといったメリットはあるが、以下のような点に対しての検討が必要となる。

- ・ EDC へのデータ入力にあたり、転記が発生するが、紙媒体運用時に行ってきたダブルチェックなどといった品質管理に対する対策・運用体制について全く考慮されていないこと。特に医療機関の場合は、入力データの品質に関わる人が不足していること。
- ・ 電子カルテシステム・治験システムと連携していないために、安全性情報等の時系列的な経過が必要なケースでは、電子カルテ等の情報と EDC に記述されている項目が乖離する可能性があること。
- ・ EDC へのデータ入力にあたり、転記が発生するために、紙で運用してきた場合と同じように検査終了後に早期に該当の検査データを入力するように指導しなければならないこと。

2000 年以降、いくつかの製薬企業において第 1 相臨床試験から EDC の導入が開始され、現在は第 2 相から第 3 相臨床試験にまで拡大している。さらに、近年では研究者主導の臨床研究においても様々な形態の EDC が利用されるようになっており、研究者主導治験が活発になると EDC の利用も増えるであろうと思われる。このように、電子データとして保存される EDC 利用の治験拡大に伴い、電子カルテシステムに入力したデータ(電子データ)の EDC への自動移行を希望する治験実施医師と CRC が増えてくると考えられる。すでに電子カルテからのデータ連携機能を持つ EDC は、国立成育医療センター病院で実際の治験で実験的に実施されている。平成 16~17 年度には製薬協と共同で試験的に中間標準の考えに基づいた電子フォーマットを作成し治験管理サブシステムの治験情報サーバに電子カルテ上の治験データをまとめて、電子 CRF として EDC を実施するシステムを試行し、治験管理サブシステムの治験情報サーバから EDC が可能となるところまで完成している。電子カルテからの直接 EDC は世界的にも例が殆どないものと見られ、現状では解決すべき課題も多いが、今後の発展が大いに期待されるものである。治験によって電子カルテデータの EDC システムを構築し、それが今後の施設での臨床試験等や施設のネットワークによる研究に活用できるようになれば施設に電子化の効果が大きく現れることであろう。

### 3. 臨床検査受託機関の現状

全国で測定可能な中央検査機関の 1 社をヒアリングしたところ、基本的には自社システムの運用のみであり、製薬会社で特別に契約した場合に、電子化したデータを予め決められたフォーマットで出力も可能であるようである。自社のシステムは業界での標準化はされておらず、対応は各社に任されているようであり、医療機関については基本的に紙での出力であることが明らかとなった。他の大手 2 社で同様ということであった。

#### 4. 考察

医療機関で実施される治験データの取扱いを全面的に電子化するためには、通常の電子カルテ・病院情報システムに加えて、以下のような機能を持った治験関連情報を取り扱う、サブシステムの設置が必要である。

##### 1) 電子カルテ・病院情報システムとのデータの交換

治験データの電子カルテ・病院情報システムとのやりとり(検査データを含む CRF データ)を電子情報として電子カルテに取り込むことができ、また抽出することができる。

##### 2) 電子カルテ・病院情報システムとの処理の連携機能

電子カルテ・病院情報システムの各種の処理との連携機能。例えば、患者の来院スケジュールがカレンダー機能等で管理でき、かつそのスケジュールと電子カルテのオーダリングシステムが連動して患者の来院日に必要な検査や処方がオーダーできたり、必要な警告等を提示する機能等。

##### 3) 治験データ管理機能

治験データをデータベース化して、治験管理室等で院内の治験データ等のデータマネージメント・品質管理ができる機能。

##### 4) 治験関連文書管理機能

電子化したプロトコールや関係書類を管理し、必要に応じて、医療関係者、電子カルテ・病院情報システムに提供できる機能。

上記のような治験データの取扱いの全面的な電子化を実現するためには、プロトコール記述等の治験関連情報(治験データ自体の他に治験を電子的に実施するために必要となるデータで、具体的には、治験のための診察・検査の実施スケジュール、治験での併用禁忌薬等を指す。)の標準化も含めた標準的なデータ交換仕様が必要である。近年、CDISC 標準が、米国 FDA の要請もあって、米国内で急速に普及が進み、対応製品も増えてきている。これにあわせて、仕様策定の作業も活発化しており、仕様の完成度も飛躍的に向上してきている。国際的に見ても、他に治験電子化のため有力な標準規格はなく、CDISC 標準を標準データ交換仕様として採用した治験電子化の推進が現実的と考える。

治験電子化は、日本において、現在ごく一部の医療機関で進められているだけである。電子カルテからの治験症例データの入力・出力等の国際的にみても先進的な試みをしている医療機関もあるが、データ入出力の仕様はまったく独自のものである。今後は、標準の導入・活用による治験

電子化の推進が望まれる。一方、米国においても、CDISC 標準の策定と製薬会社・CRO による採用は進んでいるが、その目的は現時点では医薬品の規制当局への申請での利用にまだとどまっておらず、医療機関内における治験電子化による効率的な治験実施のためにはほとんど使われていない。むしろ医療機関における電子化への CDISC 標準の活用は、米国でもこれからの課題である。治験電子化において、その経済効果(労力、時間の節約)の大部分を占めるのは、製薬企業 - 規制当局間のデータ交換の効率化ではなく、医療機関(検査会社) - 製薬企業のデータ交換の効率化である。しかしながら、日本の医療機関及び臨床検査会社は、個別に治験電子化への投資を行うのに十分な財源を持っていない。電子化による効率的な治験の実施で、国際的に優位に立つためには、行政によるイニシアチブと資金的支援が必要であると考えられる。この際に行政及び医療関係者が十分に考慮すべき重要な事項は、治験電子化は単に治験の効率化・活性化をもたらすだけのものではないことである。治験の電子化のためのデータ交換標準の導入や、標準に準拠した治験関連情報システムは、研究者主導の臨床試験によるエビデンスを効率的に生み出すためのインフラとしても用いることが可能である。即ち、治験電子化の最終的な目的は、治験の推進に留まらず、医療及び国民の健康向上のためのエビデンス生成を支援するための電子的な情報インフラの構築にあるのである。

現状では、治験情報システムをサブシステムとして提供できる主要な国内のベンダーはほぼ 1 社ないし 2 社である。電子カルテを導入してから、別に他社の治験管理サブシステムを導入することは困難で、新規に電子カルテを導入する施設は導入前に施設で治験を視野において治験管理システムの導入を検討することが余儀なくされている。今後は、標準的なデータ交換仕様によって、電子カルテのベンダーに関係なく導入可能な治験情報システムの登場や、現在治験情報システムを提供できていないベンダーの治験情報システムの開発・製品化への取り組みが望まれる。

検査会社は治験のデータの電子化に消極的である。理由の多くは費用にあって、検査データの電子化を数少ない電子カルテ施設のために実施しても掛けた費用分のメリットが発生しない。電子カルテ施設は検査データを電子的に授受することを希望するが、各施設で検査会社と個別に相談しても進展はなく、その改善には行政や製薬企業など他の部門からの支援が必要と考えられる。

国の治験促進への取り組みの他に、日本病院薬剤師会「臨床試験対策特別委員会」では、1998 年の委員会設置以来、継続して治験実施上の問題点解決に向けて取り組んでいる。これまでも治験領域での IT 導入の検討も進んでおり、日本製薬工業協会臨床評価部会と共同で、有害事象情報のスポンサーから医療機関への電子的伝達の標準化に取り組んできた。また新たな課題として、EDC 導入に伴う医療機関の混乱を回避するために、2006 年前半には日本製薬工業協会と日本 CRO 協会の担当部門と EDC の円滑な導入に向けた共同調査を実施し、問題点の分析と問題点解決に向けた検討を行うことになっている。倫理的で科学的な治験実施には、厚生労働省とスポンサーだけでなく、実際に試験が行われる医療機関を含めた良好な関係が重要である。立場の違いを理解し、新たに発生する問題に向けて、3者が協同で取り組むことが求められる。

治験推進研究事業「治験IT化の現状と課題」分担研究報告書（課題番号 CCT-IT-1701）

## 電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題

所属 国立成育医療センター病院薬剤部

研究者 石川洋一

所属 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター

研究者 古川裕之

研究期間 平成18年2月～平成18年3月

要旨: 電子カルテ導入は、必要な原資料(カルテ・検査画像等)の参照を迅速かつ容易にできるようにした点で治験業務を改善したといえる。しかしながら、原資料が電子化されているのに転記が必要となっている点、及び技術的には遠隔地からも原資料の確認ができるのに実際にはなされていない点が今後の課題である。前者は、データ交換の標準仕様の策定と実装によって解決可能であり、後者は一定のセキュリティ保護のための手段を講じることによって解決可能と思われる。その他に顕在化していないが、大きな問題として、原資料としての電子カルテの適格性の問題がある。一般的に診療目的の観点からの電子カルテの真正性・信頼性を確保するための方策についての検討は行われているが、治験の原資料としての電子カルテの要件等については視野に入れられていない。従来、治験実施施設の適格性の認定は個々の製薬企業が独自の基準に基づいて行ってきた。今後は、治験の原資料として電子カルテを利用するためには、その運用管理体制についての一定のガイドラインがあった方が望ましいと思われる。今後の検討が望まれる。

### 1. はじめに

電子カルテの普及が国内でも進みつつある。電子カルテの導入は、診療の進め方に一定の影響を与えると同時に、治験実施・管理のやり方にも影響を与えている。また電子カルテ導入によって、原資料の形態が大きく変わるが、紙のカルテでは発生しないような潜在的な問題が潜んでいる可能性が考えられる。

本研究の目的は、電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題について検討することにある。尚、本報告書では、医療機関内の治験関連情報システム、同システムと電子カルテ等の連携についての具体的な内容・方策等については言及しない。これらの課題は、別の分担研究書内(「医療機関内における治験電子化の現状と課題」、「治験IT化のための情報システムの機能・

接続形態の類型化とその特徴」)で言及されることになっている。

## 2. 方法

医療機関における治験管理実務担当者である分担研究者が所属している病院は、電子カルテ導入病院である。分担研究者らは、電子カルテ導入以前より、同じ病院に勤務しており、電子カルテ導入に際しての治験管理業務の変化を実体験してきた。その経験に加えて、訪問調査を実施した医療機関での調査内容についても検討し、電子カルテ導入病院における治験実施の現状と課題について取りまとめた。

## 3. 結果

### 3.1 電子カルテ導入による治験実施の変化

金沢大学医学部附属病院においては、電子カルテシステム(システム名; MegaOak®、NEC Co. Ltd)が外来患者対象に2005年8月より稼働を開始した(入院患者対象は2006年5月内稼働予定)。同院では1998年1月より診療情報(処方データ、検査データ、看護ケア記録など)が電子カルテシステムと同一構造でデータベース化されて蓄積されており、7年以上の診療情報を常時オンラインで活用することができる。

電子カルテシステムは、治験の依頼者である製薬企業(以下、スポンサー)とその支援企業である開発受託機関(Contract Research Organization, 以下、CRO)によって実施される直接閲覧業務(Source Document Verification)の効率化を実現した。SDVとは、症例報告書(Case Report Form, 以下、CRF)と診療記録などの原資料(Source Data)との照合のことである。電子カルテの実現によって、紙のカルテを探し、SDVの作業会場まで運ぶ手間が不要となった(図1)。また従来外来診療時間帯には、カルテの診療外使用は制限されていたが、電子カルテシステムにより、いつでもSDVが可能になった他、医療機関による物理的なカルテの管理(紛失、製薬企業等によるカルテ改竄等への対策)も不要になった。これらのことは、医療機関と企業の双方にとって大きなメリットである。その他に、従来数多く存在していた読めない手書き文字、読みにくい手書き文字が電子化によって一掃された点も見逃せない大きなメリットといえる。

金沢大学医学部附属病院を例に挙げると、2006年3月の時点で、CRA(Clinical Research Associate)によって行われるSDVの90%以上で、電子カルテシステムが利用されている。画像参照システムを組み込んだ電子カルテシステムは、放射線画像の確認も効率化した。放射線フィルムの中にはかなりサイズの大きなものもあるが、電子カルテシステム導入後は、臨床試験管理センター内に設置された端末からの参照が可能になった(図2)。

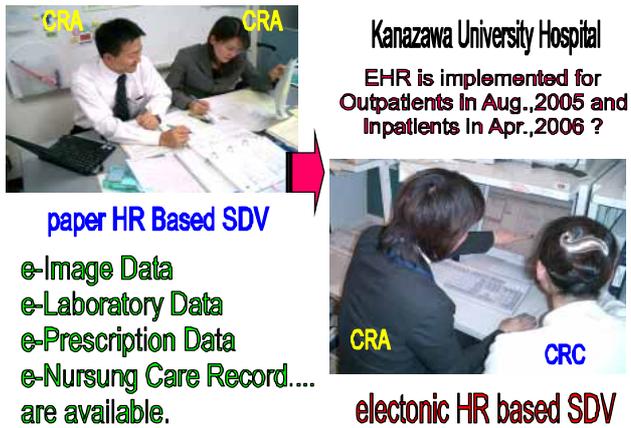


図1. 電子カルテを用いた SDV

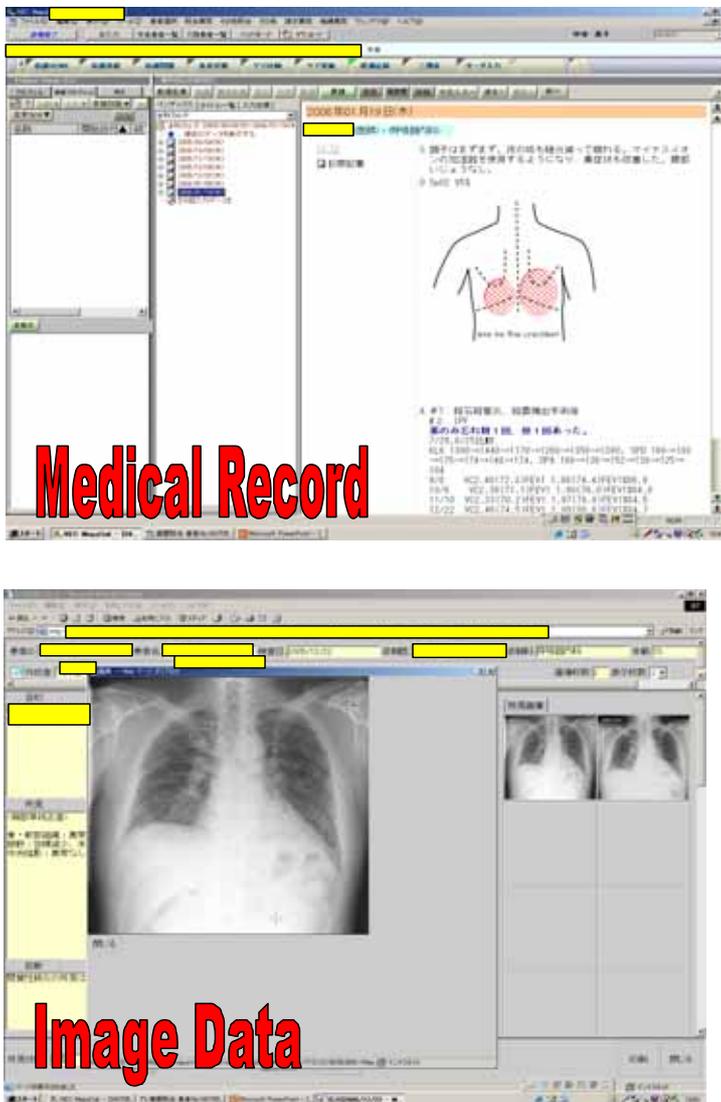


図2. 電子カルテの画面例(その1)

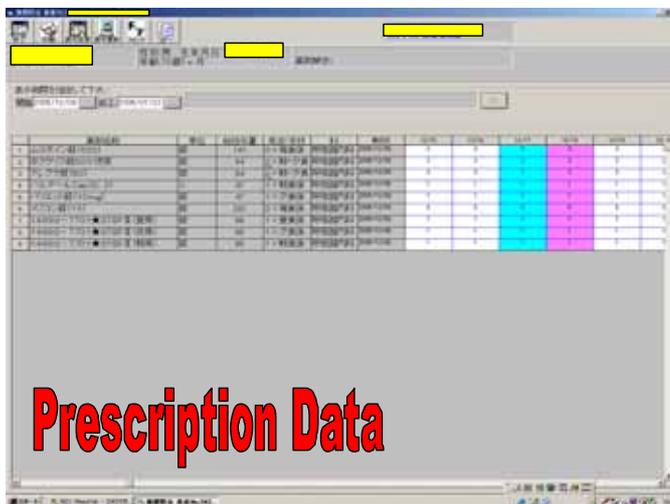


図2. 電子カルテの画面例(その2)

SDV での、電子カルテシステム利用への移行直後は、治験実施をサポートするコーディネーター (Clinical Research Coordinator、以下 CRC) と CRA の双方で、操作の不慣れによるトラブルが認められたが、移行後 3~4 カ月が過ぎたあたりから、問題視すべきトラブルはほとんど認められていない。

電子カルテシステム導入によると思われる治験実施上の大きな問題点は、今のところ顕在化していない。現行、改善が望まれている最大の課題は、電子カルテシステムに入力した情報のうち試験データとして必要なものを CRF に記載しなければならないという二重手間である。しかし、この二重手間は、紙カルテの場合も同様であり、電子カルテシステムで新たに発生したものではない。

### 3.2 電子カルテ導入の潜在的な問題点

電子カルテの導入施設と言っても、電子カルテがコンピュータシステムである以上、各施設でシステムのレベルの差が出ることは否めない。「診療録等の電子媒体による保存について」(平成 11 年 4 月 22 日・健政発第 517 号・医薬発第 587 号・保発第 82 号) にあげられる真正性の確保、見読性の確保、保存性の確保という、電子媒体に保存する場合の 3 条件の遵守は、電子カルテを診療に用いるための最低の条件である。電子カルテの電子化データを治験で活用するためには、更に運用管理規程の明確化、治験の実施に向けて GCP 省令への適合、データのバリデーションが可能であることが必要な条件となる。この点で治験依頼者に対して十分にバリデーションが出来ず紙媒体と電子媒体の両者が原資料となり、情報処理の混乱を招いている施設も多い。

平成 17 年 5 月に標準化電子カルテ推進委員会(座長:大江和彦 東京大学大学院教授)が最終報告書をまとめており、今後、産官学が一体となり電子カルテシステムの導入にむけて議論が活発化すると考えられる。しかし、この電子カルテシステムについては、「医療機関内での運用」についてが中心であり、治験に活用するという点では視点がやや異なっている。現状としては、医療機関内での病院情報の電子化が中心であり、同じシステムで治験を扱うことには人的・コストの問題もあり、病院規模や診療科で温度差がある。

現状の電子カルテシステム上で治験情報を一元管理(もしくは密接に連携して管理)することでのメリットは、主として下記のような医療機関における治験情報の「管理上」での問題が解決することにあると思われる。

- ・ 治験特有の検査について、オーダー漏れがない・禁忌薬剤などの情報が閲覧できる
- ・ 治験登録者であるといった情報が院内で共有できる

しかし、以下に示すような「外部評価可能な(もしくは、規制当局に申請が可能な)」データとして果たして可能かどうかといった問題に関しては全く議論されていない。

- ・ 治験で 60%~80%を占める検査値の情報について、計測機器間での標準化されていない。

通常の検査では院内で検査を行っているため、院内検査と(治験で用いられている)中央検査機関を用いる場合には、基準値が異なることから院内での患者評価に注意が必要である。

- ・ 通常、医療機関には「電子化した」検査データは転送されていない。中央検査機関に検査を依頼した場合には、常に転記が必要となる。転記ミスは、診療を行っている医師にとっては大きな問題となる場合がある。

#### 4. 考察

電子カルテ導入は、治験の効率化に確かに貢献しているが、現時点では、その利点のすべてが実現しているわけではない。原資料が電子化されているのに転記が必要となるため、労力や転記ミスが必要である。この点は、標準的なデータ交換仕様が策定され、実装されれば、将来は解決すると思われる。現行でも、VPN・GUIの遠隔操作(Windowsのリモートデスクトップ、X Windows等)により、技術的には、遠隔地からの原資料確認は可能である。こうした遠隔地からのSDVは、モニター・監査担当者の移動時間、旅費の節約により、大きなコスト削減に役立つと思われる。遠隔SDVは、個別の医療機関と製薬企業の間で実現させることは可能であると思われるが、これを安全に広く普及させるためには、何らかのセキュリティ確保に関するガイドラインが必要であると考えられる。また更には遠隔操作によって、SMO業務の一部を遠隔地から実施することも将来は考えられる。今後、更に検討が必要である。

電子カルテシステムは、直接閲覧については業務形態を大きく変えたというメリットもある一方で、「治験に耐えうる」データを作成する観点からは議論が行われていない。電子カルテを治験情報として電子化する場合においては、個人情報保護が十分担保されているかどうかについて説明責任が出てくる。米国での Health Insurance Portability And Accountability Act of 1996(HIPPA)に該当するような医療業界での責任と保障に関する法律が存在していないため、個々の解釈で運用がなされており、責任を回避するために、より厳密に運用されることが多くなりがちである。例えば、亀田メディカルセンターでは、情報漏えいを避けるために、折角電子化して入力され、管理されている治験データを再度紙で転記する等の無駄な努力がなされている。明確な基準と責任の下で、治験情報を扱うことによって、このような無駄はなくすことができると感じた。標準化した電子化データ交換仕様にあわせて、品質管理ができていないデータが医療現場から生み出されていくようになれば、治験のスピードアップと低コスト化がはかられ、治験の活性化にも繋がっていくと考えられる。医療機関側には、治験と情報システムの両方を理解する人材の不足、個人情報保護の観点からの情報保護に関する医療機関側の負担の増大、医療機関幹部の治験・情報システムへの理解不足といった様々な問題を抱えている。厚生労働省主体でCRCの拡充・整備で教育が行われてきているが、これらの人材がいかに医師と近い立場で治験における強力なパートナーシップを構築することができるか、また情報システムの使い方やメリットについて認識することが、どのような形の治験電子化であれ必須である。CRCの養成にあたっては治験電子化のメリットと課題及び情報システムのセキュリティについての教育を充実していく必要があると考える。

原資料としての電子カルテの適格性の問題は、今後十分な検討が必要である。従来、治験実施

施設の適格性の認定は個々の製薬企業が独自の基準に基づいて行ってきた。電子カルテは新しい技術であり、治験の原資料として利用するためには、その運用管理体制についての一定のガイドラインがあった方が望ましいと思われる。今後の検討が望まれる。その際に、電子カルテ単体としての運用体制に要件を留めるのか、一般的な診療内容・医療安全管理体制も含めた治験の実施体制・運用体制も含めて考えるのかについても今後の検討が必要である。

治験推進研究事業 「治験 IT 化の現状と課題」 分担研究報告書( 課題番号 CCT-IT-1701 )

## 治験 IT 化のための情報システムの機能・接続形態の類型化とその特徴

所属 東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター

研究者 木内貴弘

研究期間 平成 18 年 2 月 ~ 平成 18 年 3 月

### 研究要旨

今後の治験電子化のために必要となる、電子カルテ / 病院情報システム・治験関連情報システム ( 医療機関側 ) 臨床試験データ管理システム・EDC ( 製薬会社側 ) 等について、現状と CDISC 標準の完成度の向上を踏まえて、将来どのような形態でシステムが接続され、どのような機能が実現するかについて検討を行った。

電子カルテ / 病院情報システムと治験関連情報システムとを連携させるためには、過渡的に HL7 の活用に考えられるが、最終的に両者に CDISC のインターフェイスを実装させるか、前者に後者を直接組み込む必要がある。電子カルテ / 病院情報システムと治験関連情報システムの連携によって、医療機関内で治験関連情報が電子的に収集・管理されるようになるが、これを EDC と組み合わせ、製薬企業へのオンラインデータ収集につなげるためには、EDC と医療機関内の情報システムの連携が必要となる。このためには、製薬会社に依存しないで運用可能な医療機関用の CDISC 対応 EDC ソフトが導入され、各製薬企業との通信及び院内の電子カルテ / 病院情報システムと治験関連情報システムとの通信を行う必要がある。

製薬会社側の臨床試験データ管理システムを CDISC 対応にするためには、1) システム側での対応、2) システム外部での対応、3) 両者の混合の 3 つの方式があるが、両者の混合方式が現状で最も現実的である。将来は、臨床試験データ管理システムの内部構造が CDISC に近づいていき、最終的にすべてシステム側で CDISC 対応がなされるようになることが予想される。

2005 年の 1 年間で CDISC 標準の仕様策定・ソフト実装の動きは急激に加速しており、既に実用時期に達しつつある。また HL7 version 3.0 の仕様も固まりつつある。今後は、日本においても治験電子化のための情報システムの構築を積極的に行い、その経験をもとに国際社会で標準仕様を積極的に提案していけるようになることが望まれる。

### 1. はじめに

米国 FDA のガイドラインにおける CDISC 標準の採用によって、米国において、各製薬会社・CRO における CDISC 標準採用の動きは加速してきており、その仕様の完成度も向上し、ほぼ実用段階に達してきている。米国は、医薬品の販売額で世界の半分を占めており、大規模な製薬企業で米国市場での販売を想定していないところはなく、また治験電子化のための有力な標準が他に存在しない。CDISC 標準に対応したソフトウェアの製品化も進んでおり、大手外資系製薬企業では、社内の臨床試験データ管理システムの CDISC 標準への対応を進めている。CDISC 標準の普及はもはや時間の問題であるといえる。

CDISC 標準の確立によって、医療機関側の治験関連情報システム、製薬企業側の CDMS、EDC は、電子的な治験データを相互に交換することが理論上可能となった。今後は、実際に医療機関側の電子カルテ、治験関連情報システム、及び製薬企業・CRO 側の EDC、CDMS を連携させて、データ発生時点より一貫したシームレスな電子化データの交換に治験の実施が可能となるように、各システムの構築を行っていく必要がある。しかしながら、各システムがどのような機能を持ち、接続形態で接続されるか、更にどのような形態で進化していくかについての検討は未だなされていない。

本研究の目的は、CDISC 標準の確立によって、大きく変化することが予想される治験関連情報システム、臨床試験データ管理システム、EDC 等の機能・接続機能等についての検討を行い、これらを類型化して示し、その特徴を明らかにすることにある。これらの情報システムを今後どのような形態で構築し、運用していくかについての検討をしておくことは、今後の治験電子化を進める上で非常に重要である。

## 2. 方法

本研究班で収集したすべての資料（国内調査、海外調査、委託による作成資料等）と他の分担研究報告書の内容をもとにして、まず医療機関内の治験関連情報システムと電子カルテ / 病院情報システムの現状、及び製薬企業・CRO(Clinical Research Organization)内の臨床試験データ管理システム（CDMS: Clinical Data Management System）、EDC(Electronic Data Capture)について簡単にまとめた上で、将来の CDMS の機能・接続形態について類型化し、その特徴の分析を行った。その際に CDISC 標準の完成度の向上及び既存の治験関連情報システム、EDC、臨床試験データ管理システムからの無理のない段階的な移行等も考慮した。

## 3. 結果

### 3.1 治験関連情報システムの現状

#### 3.1.1 全体の状況

治験電子化のためには、医療機関側に治験関連情報システム、製薬企業（CRO を含む）側に臨床試験データ管理システムが必要となる。現時点では、医療機関側の治験関連情報システムと製薬企業側の臨床試験データ管理システムは、相互にまったく独立して運用さ

れており、電子化されたデータの相互交換を想定して作られてはいない。医療機関側の治験関連情報システムと製薬企業側の臨床試験データ管理システムのデータ交換は、現在でも紙ベースの症例記録用紙(CRF: Case Record Form)で行われることがほとんどである。近年、製薬企業主導で、EDC の普及が進められているが、医療機関側の情報システムとの連携は現在のところまったく想定されていない。

### 3.1.2 医療機関の治験電子化の現状

#### 3.1.2.1 医療機関における治験関連情報システムの現状

日本国内における治験関連情報システムは、治験管理情報の活用を主体としたものであり、病院情報システムの中で、治験対象患者の識別、来院スケジュールの管理、投薬状況の管理等の機能を持っている。CRF に記入されるような治験症例データそのものではなく、治験に関する管理情報等のデータを活用して、治験を支援するのが目的である。症例データ自体を取り扱っているシステムも例外的に存在するが、データのインターフェイスは独自仕様によるもので、標準に準拠したものではない(本研究の国内訪問調査結果参照)。

#### 3.1.1.2 医療機関における電子カルテの現状

電子カルテの普及は、十分とはいえないが確実に進んできている。平成 17 年の標準的電子カルテ推進委員会の最終報告書によれば、平成 16 年 4 月現在全国の 400 床以上の病院の 11.7%、また平成 14 年 10 月現在診療所の 2.6%が電子カルテを採用している。電子カルテの内部のデータの持ち方、各々のベンダーにまかされているが、別のベンダーの部門システム、医療機器等を接続するためのデータ交換の仕様として、HL7 が国際的に標準となっている。現在、国内で一般的に使われているのは、HL7 の version 2.x であるが、今後 version 3.x への移行が予想されている。電子カルテ内容のデータ交換を行うためには、version 3.x を利用する必要がある。米国での version 3.x の実装は、今回に海外訪問先でのヒアリングでは、約 200 病院ということであったが、日本ではまだほとんど存在していない。電子カルテは、SDV(Source Data Verification)の際に、画像も含めた診療記録参照する上で、容易かつ迅速に情報の参照が可能のため、紙のカルテよりも非常に利便性が高い。この点では、確かに大いに治験のために役立っている。

#### 3.1.2.3 医療機関における治験関連情報システムと電子カルテ・病院情報システムとの連携

治験関連情報システムは、病院情報システムと連携して稼働しているが、電子カルテの診療記録(検査データを除く)については、通常まったく連携はとられていない(本研究の訪問先では、東京大学医学部附属病院、静岡県立静岡がんセンターが該当)。少なくともベンダーのパッケージのままでは電子カルテとの連携はできないため、電子カルテとの連携を図るために各施設毎の作りこみが必要となる(本研究の訪問先では、亀田メディカルセンターと国立成育医療センター病院が該当)。亀田メディカルセンターでは、電子カルテ

から治験症例データの入力ができるが、その電子化データが製薬会社への送付に使われるのではなく、再度紙の CRF に転記されている。国立成育医療センター病院では、電子化データをそのまま製薬会社に送付する方式が試験的に行われているが、データ交換仕様・プロトコル記述は CDISC 標準にもとづいたものではない。また北米訪問・ヒアリングでも、医療機関内の情報システム（電子カルテ、治験関連情報システム等）に発生源入力された治験症例データが、製薬企業側に電子的に渡されている例は見つからなかった。

### 3.1.3 製薬企業・CRO の治験電子化の現状

製薬会社・CRO 社内では、治験に関する情報はすべて電子化された形態で利用できるようになってきている。規制当局への申請情報についても、e-CTD により、原資料以外の部分については電子化が進んでいる（逆にいえば原資料の電子化はほとんど行われてない）。一方、医療機関等から収集するデータについては、原資料からの手入力がほとんどであり、電子化・効率化の観点からは非常に立ち遅れている。

大手の製薬企業では、臨床試験データ管理システムとして、パッケージソフトウェアの利用が一般化している。パッケージソフトとしては、Clinitrial と Oracle Clinical による寡占状態となっている。ただし、各製薬企業の業務のやり方にあわせて、システム自体がカスタマイズされていることが多く、加えてデータの項目名・定義等については各社毎に大きく異なっている。

中小の製薬企業では、十分なシステム化がほとんどなされていなかったり、既存の独自のシステムを利用している場合が多い。

### 3.1.4 EDC の現状

近年、EDC(Electronic Data Capture)を実施する製薬企業が増えている。EDC は、製薬企業側の希望と努力によって開発・運用が行われてきており、製薬企業側の CDMS との連携のみが考慮され、医療機関側の治験関連情報システムとの連携はほとんど想定されていない。また EDC の使い方、ユーザインターフェイス、データ形式は、製薬会社毎にバラバラである

### 3.1.5 CDISC 標準の現況と今後の展開

FDA のイニシアチブによって、製薬会社・CRO における CDISC 標準仕様群の実装への動きは加速している（図 1）。これに伴って、従来、個別に開発されてきた CDISC 標準仕様群相互間の整合性の検証が始められている。CDISC 標準仕様群が互いに整合性を持って連携することが可能になることによって、CDISC 標準に基づいて、医療機関内の治験関連情報システムと製薬会社の臨床試験データ管理システムが実際に開発・運用できるようになる。まず SDTM、SEND、LAB の整合性の検証によって、電子的な検査データの交換が既に可能となっている。次に SDTM、LAB、ODM、define.xml の整合性の検証完了（西暦

2006 年)によって、CDISC 標準に準拠した医療機関内の治験関連情報システム、製薬会社の臨床試験データ管理システムの構築が可能となる他、EDC を介して、前者と後者間での電子的なデータ交換が可能となる。電子カルテとのデータ交換を行うためには、電子カルテ側のデータ交換インターフェイスの標準化が必要となる。このためには、HL7 3.x の普及が必要である。これに CDISC PR の完成度向上と他の CDISC 標準群との整合性の検証が加わることによって、医療機関内の治験関連情報システムにおいて、電子化された治験プロトコールと治験関連情報システム・病院情報システム・電子カルテとの機能的な自動連携が可能となる。

SDTM、LAB、ODM、define.xml の整合性の検証完了が予定されている西暦 2006 年より、CDISC は、本格的な実装フェーズに入ったと考えられる。今回の訪問でも、今後しばらくは、CDISC 標準仕様の成熟した部分については、実装を促進するために、変化を最低限度に抑える方針であるということファイザーとクインタイルズで聞くことができた。

### 3.2 医療機関における治験関連情報システムの機能と接続形態

#### 3.2.1 治験関連情報システムと電子カルテ / 病院情報システムの連携

電子カルテ (HER) / 病院情報システム (HIS) と治験関連情報システムとの連携には、図 2 のような 4 通りが考えられる。「治験関連情報システム 1 . 独立型」では、治験情報システムでは、電子カルテ / 病院情報システムとの連携が何もないために、その機能が非常に限定される。例えば、治験関連情報システムを電子カルテ / 病院情報システムから使うことができないだけでなく、電子カルテ / 病院情報システムでの治験対象患者の識別、来院スケジュールの管理、投薬状況の管理等の機能を持つことができない。治験関連情報は、電子カルテ / 病院情報システムとは、まったく別個に管理され、更新されることになる。

「治験関連情報システム 2 . HL7 連携型」では、HL7 で可能な症例データのやり取りが可能となる。HL7 は今後電子カルテに実装が進んでいくので、この方式での治験関連情報システムの運用は容易であろう。また HL7 3.x の普及によって、従来よりも広範囲な (電子カルテ等の診療情報を含む) 情報の治験関連情報システムへの取り込みが可能となると思われる。しかしながら、CDISC に規定されたすべての機能 (つまりは、治験に必要なすべての機能) を使うことができないという問題が残る (図 3)。

「治験関連情報システム 3 A . CDISC 連携型」では、CDISC のフル機能が使える。この形態が最終的には望ましいと思われるが、CDISC で規定されている機能以外を使うことができないので、当面機能に一定の制約が課される可能性がある。この問題は、ベンダーによる CDISC の拡張、及び将来における CDISC の完成度の向上によって解決すると思われるが、前者には電子カルテ / 病院情報システムとの互換性の問題があり、後者には解決に時間がかかるという問題がある。

「治験関連情報システム 3 B . 一体型」では、最も柔軟な運用が可能であるが、特定のベンダーの電子カルテ / 病院情報システムと一緒に使わなければならない点が欠点である。

次に治験関連情報システムと電子カルテ / 病院情報システムの連携の範囲であるが、現在でも HL7 を用いて、患者基本情報、検査・処方内容等のやり取りが可能である(図 4)。検査所見のやりとりは、既に成熟している CDISC LAB でも行うことができる。しかしながら、診療内容に関する部分については、HL7 3.x、もしくは CDISC ODM が必要となる。両者は、既に実装可能な時期に入っている。

### 3.2.2 治験関連情報システムと EDC

現在は、まったく別に運用されている院内の治験関連情報システムと、EDC であるが将来は連携してデータのやりとりが可能になるようにしなければならない。その形態として、図 5 のようなものが考えられる。

「EDC 1 . 医療機関の情報システムとは独立の EDC (製薬会社との通信は、独自仕様)」は、医療機関の治験関連情報システムからまったく独立しており、データ交換仕様もまったく独自のものである。これは、現状の EDC を表わしている。

「EDC 2 A . 医療機関の情報システムとは独立の EDC (製薬会社との通信は、一部 CDISC ODM)」は、CDISC ODM をデータ交換仕様に用いた EDC の導入を表わしているが、まだ独自仕様の EDC も使われている。CDISC 標準の確立により、ごく近い将来のこのような状態に移行することが予想される。

「EDC 2 B . 医療機関の情報システムとは独立の EDC (製薬会社との通信は、CDISC ODM)」は、ほとんどの EDC が CDISC ODM で実施される状況を表わしている。数年以内にこの状態になることが予想される。

「EDC 3 . 医療機関の情報システムとは独立の共通 EDC (製薬会社との通信は、標準仕様)」が、前記の状態と異なるのは、EDC ソフトウェアが製薬会社に依存しないことである。現在は、製薬会社毎に専用の EDC ソフトが提供されており、医療機関側の情報システム等(治験関連情報システム及び電子カルテ / 病院情報システム等)との連携ができないこと、ユーザインターフェイスが各社毎に異なること、利用できる端末が非常に限定されること(多くは各社毎にパソコンが 1 台必要となる)が問題となっている(もっとも端末数が限定されることについては、Web ベースの EDC では現在でも解決されている)。CDISC 標準に準拠した医療機関用 EDC ソフトによって、どの製薬会社の EDC でも同じソフトで取り扱えるようになる。これによって、使い方、ユーザインターフェイスが製薬会社に依存せずに共通になること、利用できる端末数が限定されないことが医療機関側の大きなメリットなる。また医療機関用 EDC ソフトは、CDISC 標準に準拠したものの中から自由に選択可能となる点もメリットである。このような状態が実現するためには、単に CDISC に準拠した情報システムが構築できるだけでは不十分で、複数の異なるベンダー間の CDISC 解釈と実装のすりあわせがなされる必要があり、ある程度の時間がかかることが予想される。

「EDC 4 A . 医療機関の情報システムと連携した EDC (医療機関側システムとは別

システム)」では、前記の状態に加えて、医療機関用の EDC ソフトと電子カルテ / 病院情報システムとの連携が可能となっている。このような連携を可能とするためには、医療機関側の情報システムに CDISC のインターフェイスが必要となる。既に医療機関側の EDC ソフトの共通化が可能な程度になっていれば、CDISC インターフェイスの実装は容易と思われる。この形態が最終的には望ましいと思われるが、CDISC で規定されている機能以外を使うことができないので、当面機能に一定の制約が課される可能性がある(将来は、CDISC の完成度の向上によって解決すると思われる)。

「EDC 4 B . 医療機関の情報システムと連携した EDC (医療機関側システムと一体化)」では、最も柔軟な運用が可能であるが、特定のベンダーの治験関連情報システム(治験関連情報システムと電子カルテ / 病院情報システムが一体となっている場合には、電子カルテ / 病院情報システムも含む)と EDC ソフトを一緒に使わなければならない点が欠点である(逆に治験関連情報システム、電子カルテ / 病院情報システムベンダーにとっては、優れた EDC 機能を持つことが製品の差別化につながるので、熱心に取り組む可能性も考えられる)。

### 3.3 製薬企業・CRO の臨床試験データ管理システム (CDMS)

一般に製薬企業・CRO の臨床試験データ管理システム (CDMS) を CDISC 対応のするためには、図 6 の 3 通りが考えられる。「1 . CDMS 側ですべて対応」の利点は、1) データ管理の一貫性・統一性、2) 外部データ変換不要という点にあるが、欠点として、1) 現行システムの仕様・運用体制の変更が必要であること、2) CDMS 改造のための高いコストが挙げられる。一方、「2 . CDMS 外部ですべて対応」の利点は、1) 現行システムの仕様・運用体制の変更が必要ないこと、2) CDMS 改造の必要ない点であるが、欠点として、1) データ管理の一貫性・統一性が損なわれること、2) 常時データの変換が必要となるがデータ項目やデータの仕様によっては自動変換が不可能となる点が挙げられる。

DCRI、Quintiles の担当者の示唆によれば「3 . 両者の混合」が最も優れたやり方であるということがほぼコンセンサスとなっているということであった。「CDMS 外部ですべて対応」するやり方では、必ずしも正確な自動変換ができないため、CDMS 内部構造を CDISC にあわせていく努力は必要と考えられる。その一方で、現行システムの内部データ構造の急激な変更は運用上の困難を招く可能性がある。両者のバランスを考慮して、CDMS の内部構造を SDTM 類似のものに変更するとともに、変換プログラムを用いて CDMS から出力された SDTM 類似のデータを SDTM に変換するやり方である。DCRI での経験によると、CDMS の内部データ構造を SDTM 類似に変えることによって、全体の 60-70%程度は SDTM にあわせることが可能である一方、現行システムの運用方法には大きな変更を加えずに済んでいるということであった。外部で変換が必要な部分は、CDMS のバージョンアップによって、次第に減っていくことが予想されており、最終的にはすべて CDMS 内部で変換できるようになるとと思われる。その時点では、CDMS の内部構造は、CDISC 標準に

相当近いものになっていると考えられる。既に外資系製薬企業・外資系 CRO では、CDISC に内部構造を近づける努力が始まっている。FDA の求めに応じて CDISC 形式で治験症例の申請データを出したり、CDISC 形式で医療機関から治験データを収集することは、労力さえかければすぐにでも可能であるが、これを効率的かつデータ粒度を落とさずに行うためには、上記のような CDMS の内部構造の変更が必要であり、これには時間がしばらくかかってしまうことが予想される。

本研究における CDMS への CDISC インターフェイス実装コストの試算は、「1 . CDMS 側ですべて対応」で行っている。しかしながら、変換モジュールと CDMS の間に CSV 形式のデータを入れているために、「2 . CDMS 外部ですべて対応」のような形で運用することも可能である。「3 . 両者の混合」については、変換部分をどちらに振り分けるかの仮定が必要となるために今回は試算の対象としなかった。

#### 4 . 考察

CDISC 標準の確立によって、治験のデータ管理の方法論は、今後の 10 年程度の間劇的に変化することが予想される。本研究で検討した結果に示したような形態及び想定した時期のとおり、治験の電子化・標準化が進展するかどうかについては、今後の推移を見る必要があるのは当然である。新たな技術、政策等によって、治験の電子化・標準化の進展時期が変化したり、まったく想定していなかった形態で治験電子化が進展することも考えられる。このため、今後の治験電子化・標準化の行方については、随時修正も必要と考える。しかしながら、医療機関、製薬企業、行政のすべてにとって、治験電子化の進展過程及びその実現時期及び最終的な治験電子化の形態について、常に全体像と方向性を想定しておくことは非常に重要であると考えられる。治験の全面的な電子化・標準化が完成すれば、医療機関側と製薬企業・CRO 側の双方で労力とコストの削減が可能となることは間違いのない。医療機関における治験データの発生から、規制当局へのデータの提出まで、シームレスに全面電子化が行われれば、そのメリットは計り知れない。しかしながら、その治験電子化・標準化の効率化の進展の段階では、進展に先立って先行投資が必要となったり、投資しても当面メリットが得られないような場面も想定される。このような場合でも、治験電子化の進展過程及びその時期及び最終的な治験電子化の形態が想定されていれば、必要な投資・政策を実施しやすい。これは、特に行政側が政策を立案する上で、重要な意味を持つと考える。

医療機関内の治験関連情報システム、電子カルテ、製薬企業・CRO の臨床試験データ管理システムは、その内部データ構造はベンダーが自由に設計することができるはずである。しかしながら、外部との広範囲なデータの交換の標準仕様が決まっており、データ交換のインターフェイスを実装しなければならないとすると、内部構造は相当程度にデータ交換の標準と互換性のあるものでなくてはならなくなる。治験関連情報システム、臨床試験データ管理システムでは、データ交換の標準は CDISC であり、電子カルテでは HL7 となる。

CDISC は、HL7 と提携しており、先行する HL7 と互換性のあるように仕様を作成しているので、電子カルテと治験関連情報システムとのインターフェイスを実装する際には大きな問題は発生しないと思われる。むしろ HL7、特にその version 3.x の普及によって、既存の電子カルテの内部構造が HL7 version 3.x に近いものになっていけば、むしろ電子カルテの普及が CDISC の普及を促進するものと思われる。

医療機関側の治験関連情報システムについては、治験対象の患者データを取り扱う情報システムはほとんど普及しておらず、その開発は今後行われることになる。このため、既存のデータからのデータ返還、既存のシステムを利用しながら行う改造の問題はほとんど発生しない。一方、製薬会社側の臨床試験データ管理システムの CDISC 対応については、既存のデータの変換、既存システムの改造の問題が発生する。各医療機関・製薬会社では過去からの資産(独自のシステム・過去の診療/治験情報)の取り扱いには大きな問題である。大きな施設であればあるほど、長い年月を掛け築き上げてきた多くの患者情報及びシステム仕様を標準化をすることに、抵抗感を持つことが予想される。標準化のメリットについて、関係者の理解を得る必要があると思われる。製薬企業用の臨床試験データ管理システムの場合には、Clinitrial や Oracle Clinical が CDISC にいずれ対応するので、特に何も対策はないように思えるが、過去のデータの取り扱い、CDISC に合わせた仕様・運用法の変更が必要となる。その解決法は、本分担研究報告書で示したとおりであるが、本研究で扱っている範囲は、コンピュータプログラムを用いて、自動データ変換のできる範囲に限定されている。カテゴリカルなデータ項目で、区分法が異なる場合には、自動変換は困難である。このような場合は、人手による変換、原資料への照会等に多大なコストがかかることが予想される。

日本においても治験症例データ入力システムの電子カルテへの組み込み等の先進的なシステムの開発が行われているが、残念ながら、この開発を通して、国際標準を策定して、自ら提案しようという発想がみられない。せっかく優れたシステムをつくったとしても、国際標準としての提案をしないと、いつかは別の国から提案されて、国際標準となった規格によって、つぶされてしまう。今後は、国際標準を日本から提案する場合のプラットフォームとして、こうした先進的なシステムの開発・運用経験を活用していくことが望まれる。

|                               | 2005 | 2005-2006        | 2006  | 2007-2010                              |
|-------------------------------|------|------------------|---|--|
| <b>医療機関内の<br/>治験関連情報システム</b>  |      | ・検査データの<br>電子的交換 | ・CDISC標準対応<br>システムの開発<br>・EDCとの連携機能                     | ・電子カルテと<br>のデータ交換<br>・プロトコールと<br>の連携機能 |
| <b>製薬会社<br/>臨床試験データ管理システム</b> |      | ・検査データの<br>電子的交換 | ・CDISC標準対応<br>EDCの開発<br>・医療機関内の<br>治験関連情報システム<br>との連携機能 | ・電子カルテか<br>ら発生源入力                      |

| <b>CDISC標準</b>      | 2005              | 2005-2006                              | 2006   | 2007-2010  |
|---------------------|-------------------|--|--|--|
| SDTM, SEND (臨床、非臨床) | SDTM, SEND<br>LAB | SDTM, SEND<br>LAB<br>ODM<br>define.xml | SDTM, SEND<br>LAB<br>ODM<br>define.xml<br>ADaM | SDTM, SEND<br>LAB<br>ODM<br>define.xml<br>ADaM<br>PR |
| LAB (検査データ)         |                   |  |  |  |
| ODM (操作データ)         |                   |  |  |  |
| define.xml (製薬会社定義) |                   |  |  |  |
| ADaM (統計解析データ)      |                   |  |  |  |
| PR (プロトコール)         | PR (プロトコール)       |  |  |  |
| Terminology (用語)    | Terminology (用語)  |  |  |  |

| <b>HL7</b> | HL7 2.x | HL7 3.x |
|------------|---------|---------|
|            | HL7 2.x | HL7 3.x |

図 1 . CDISC 標準の今後のロードマップ

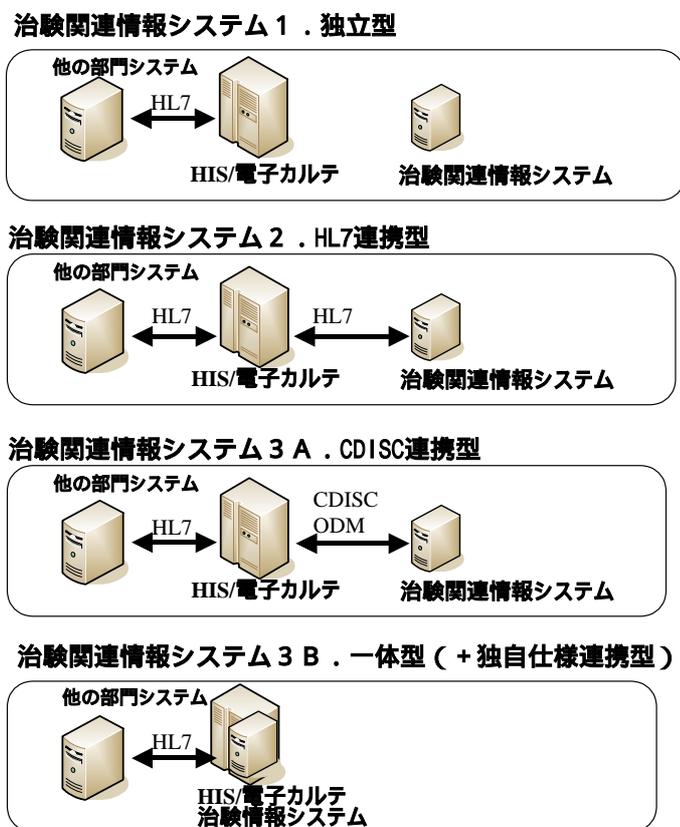


図 2 . 治験関連情報システムの類型

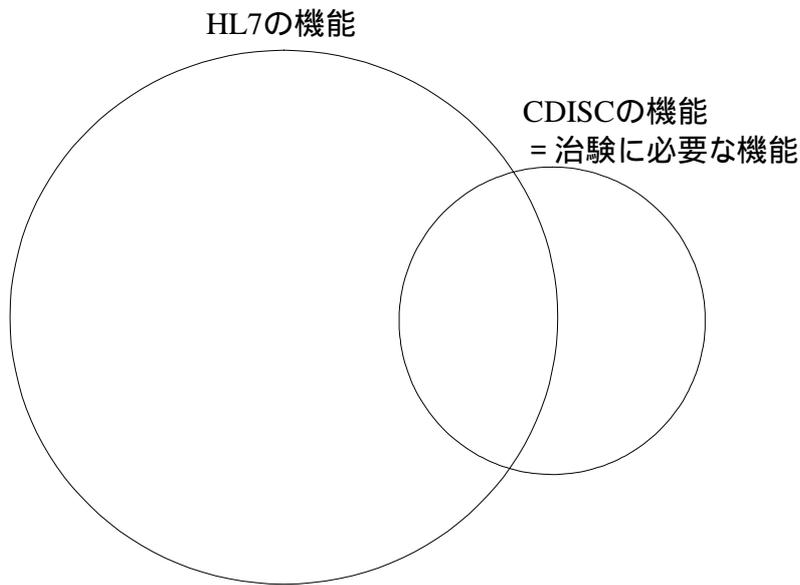


図 3 . HL 7 の機能と CDISC の機能



図 4 . 治験関連情報システムと電子カルテの連携の範囲

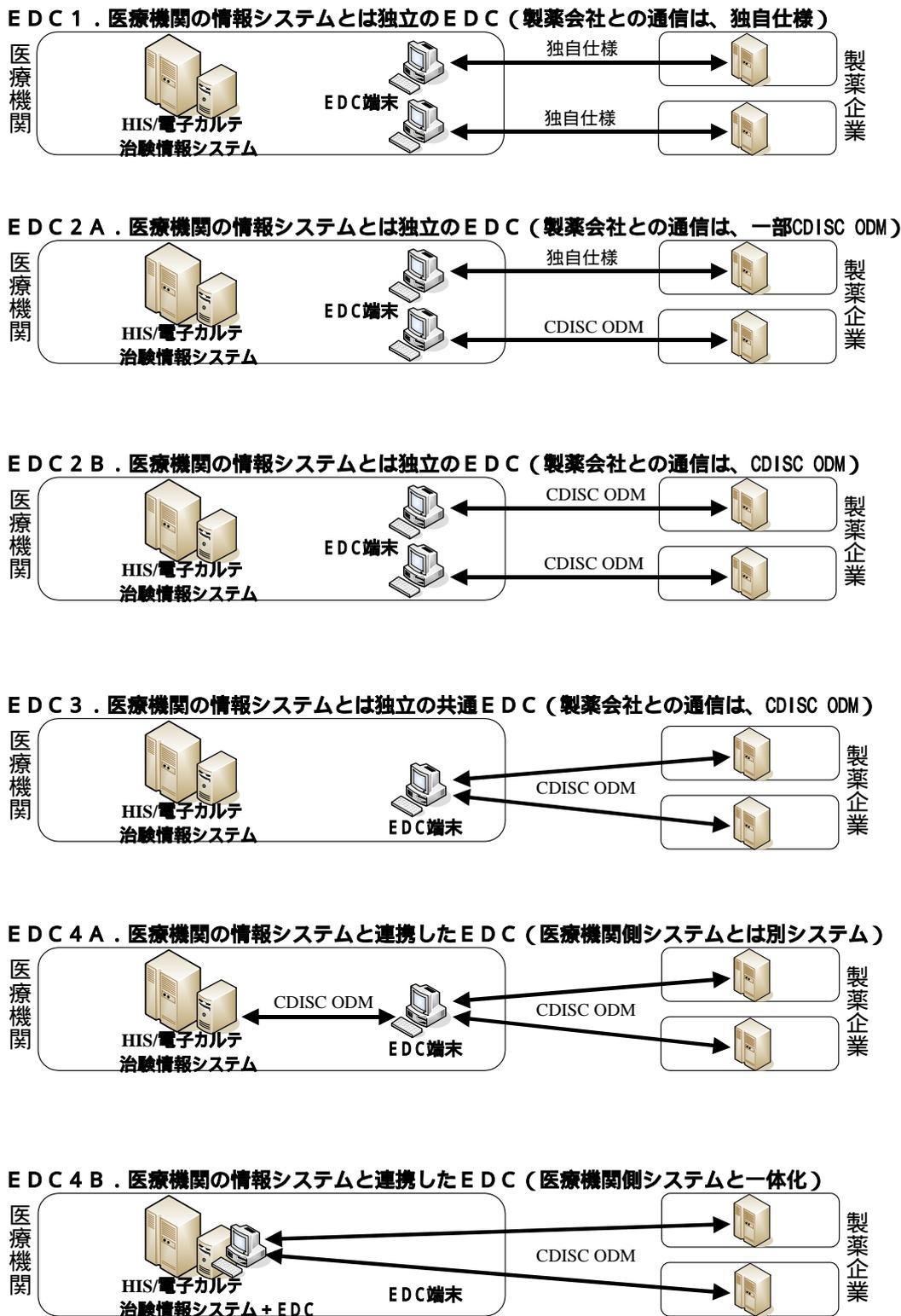
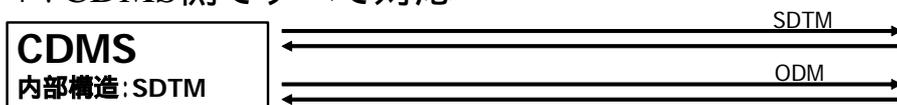


図 5 . 治験関連情報システムと EDC の連携

1. CDMS側ですべて対応



2. CDMS外部ですべて対応



3. 両者の混合



図 6 . 臨床試験データ管理システムの CDISC 対応方式の種類

# 添付資料

# 添付資料 B: 海外調査報告

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 添付資料 B-1 | ファイザー株式会社 (Pfizer Inc.)                  | 1  |
| 添付資料 B-2 | 米国 FDA 及び米国立がん研究所 (NCI)                  | 4  |
| 添付資料 B-3 | デューク大学臨床研究所                              | 10 |
| 添付資料 B-4 | クインタイルズ社 (Quintiles Transnational Corp.) | 13 |
| 添付資料 B-5 | SAS 社 (SAS Institute Inc.)               | 18 |

## 添付資料 B - 1 海外調査報告:ファイザー株式会社(Pfizer Inc.)

執筆担当者:大津洋

所 属:東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット

### 1. 目的

CDISC を用いた、電子化申請の概要と問題点等を調査・ヒアリングする。

### 2. 訪問日

平成 18 年 3 月 20 日(月曜日)

### 3. 訪問場所

Pfizer Global Research & development , Pfizer's Groton site, CT, U.S.A.

### 4. 訪問先担当者

|                |  |
|----------------|--|
| William Rosen  | Executive Director<br>Worldwide Regulatory Affairs & Quality Assurance       |
| Donald J. Fish | Director<br>Clinical Standards<br>Development Informatics                    |
| Mary E. Lenzen | Associate Director, Clinical Data Standards<br>Global Clinical Data Services |
| 青山 佳子          | デベロップメント・インフォマティクス部<br>ストラテジック IT プランニング&コントロールグループマネジャー                     |

### 5. 訪問先概要

Pfizer 社は、世界最大の研究開発型の製薬メーカーである。米国における CDISC フォーマットを用いた電子申請を 2004 年 9 月に実施している(現在、審査中)が、これは、2004 年 6 月に FDA News「FDA Announces Standard Format That Drug Sponsors Can Use to Submit Human Drug Clinical Trial Data」ではじめて CDISC SDTM(Study Data Tabulation Model)を電子申請の標準データフォーマットとして推奨されていることを考えると、かなり早い対応であることがわかる。2006/2007 年にさらに CDISC SDTM を用いた申請等を計画している。

### 6. 調査結果概要

#### 6.1 CDISC を用いる利点

### 6.1.1 システム開発に対する利点

- ・CDISC の中身は XML 言語であり、HTML 言語同様、ある程度言語として成熟しているテクノロジーであるため、開発に対するリスクが少なかった。
- ・CDSIC が業界標準として認知され始めており、ベンダーの協力が得られやすい。

### 6.1.2 FDA との関係

- ・CDSIC を用いた申請を FDA と共同に作業することによって、Pfizer と FDA は、同じ Quality Check data を利用することができ、データの品質に対して FDA との共通認識を得ることが可能となった。
- ・FDA reviewer から 2 週間以内に review 開始の案内を受け取ることが可能となり、審査期間が短縮した。

### 6.2 CDISC SDTM を用いた標準化を行う際の各プロセスでの利点・リスク

以下のようにまとめることができる。

|               | Benefits   | Cost/Risk  |
|---------------|--|--|
| データ収集時        | 標準化されているので、臨床試験の各行程で余計な QC が発生しない。<br><br>企業パートナーとの協調においては、従来よりもコストがかからない。 | (Cost)<br>・SOPs の改訂<br>・初期段階は、現状よりも費用がかかる<br>教育など<br>(Risk)<br>・SDTM の Version 管理、仕様変更   |
| 解析・レポート作成(報告) | データから出力まで一貫したプロセスの中で実行することができ、新たな QC を行う必要性がない。<br><br>ソフトウェアのサポートが受けられる。  | (Cost)<br>・CDSIC に対応するように、変換と Mapping(データ間の対応表)を作成する必要がある。<br>(Risk)<br>・SDTM の Version 管理、仕様変更  |
| 申請            | Mapping(データ間の対応)が済んでいれば、申請はすぐ可能である。  | (Cost)<br>・Mapping Cost/QC step 費用が追加<br>(Risk)<br>・Critical Path を構築するための時間がかかる。<br>・解析に用いた図表 / グラフが申請時にマッチしない場合がある (e.g. variable names, data structure, & the records maybe placed into different domains).<br>・再解析の実施後、再申請での re-mapping にかかる時間が追加で必要となる。 |

### 6.3 CDISC での標準化がもたらすもの

従来は、各製薬会社は、臨床試験データ管理に関する独自のデータ仕様・技術・ノウハウ・文化を持っていた。企業間（製薬企業間、CRO 等）、及び治験協力機関等で、1つの標準データ仕様を用いてコラボレーションを行うことができれば、データ変換のための追加費用・時間を短縮することができる。また、企業内での情報システム構築を考える場合にも、「業界標準で」1つのデータ仕様の形が決まっていればリスクを最小限にすることができる。しかしながら、標準データ仕様導入に伴い、データマネージメント、プロセスマネージメント、QC といった既存の業務内容についてもある程度の変更を余儀なくされ、特に大手企業にとっては初期導入の際の大きな負荷になりうる。

## 7 考察

これまで持っていた資産を CDISC に統一することになると、古いデータの変換作業が発生し、一時期の投資は少なくないであろう。しかしながら、Pfizer 社のように巨大企業になると、グローバルに企業間でのコミュニケーションを取らなければならない、また、人材の異動も頻発することから、「業界標準の」規格を用いることで、品質が劣化するリスクを避けたいということを考えるのは当然である。

米国における CDISC 標準による治験データの標準化により、FDA に米国で申請される治験症例が同じデータフォーマットで集まることになり、「治験症例データ」の巨大なデータウェアハウスが出現することになる。データマイニング等によって、これらを調査・活用することにより、いろいろな事実の発見が早期にでき、国家の健康政策上の意思決定のスピードアップを図ることができる。これは、非常に重要な意味を持つと思われる。

## 添付資料 B - 2 海外調査報告:米国 FDA 及び米国立がん研究所(NCI)

執筆担当者:小出大介

所属:東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット

### 1. 目的

行政の見地から CDISC を中心に治験電子化への対応について、インターフェイスの実装方法・経験について調査・ヒアリングを行うこと。

### 2. 訪問日

- 1) NCI:平成18年3月20日(月曜日)13:20-13:55 (Pfizer 社からの電話会議のみ)
- 2) FDA:平成18年3月21日(火曜日)12:00-14:00

### 3. 訪問場所

- 1) 米国立がん研究所 (NCI:National Cancer Institute)

住所 National Cancer Institute Center for Bioinformatics,  
National Institutes of Health, Rockville, MD 20892, USA  
Telephone: 301-451-4384

- 2) 米国食品医薬品局(FDA:U.S. Food and Drug Administration)

住所 U.S. Food and Drug Administration (White Oak)  
10903 New Hampshire Avenue  
Bldg #22, Room 1311  
Silver Spring, MD 20993, USA  
Telephone: 301-443-5368.

### 4. 訪問先担当者

- 1) NCI

Brenda Duggan National Cancer Institute, Center for Bioinformatics (NCICB)

- 2) FDA

Randy Levin, MD Director for Health and Regulatory Data Standards  
Stephen E. Wilson Director (Acting), Office of Business Process Support  
Justina Molzon, M.S. Pharm., J.D. Associate Director, Office of International Programs  
Vikki Kinsey Consumer Safety Officer, Office of Executive Programs

## 5. 訪問先の概要

### 1) NCI

米国の国立保健研究所(NIH: National Institutes of Health)の1施設である。米国メリーランド州のロックビルには、このような政府研究所が集まっている。NCIは1937年に設立され、がんに苦しむ人やがんによって亡くなる人を救うための国家的研究を先導している。基礎医学研究や臨床医学研究そして教育を担うことにより、がんの予防や革新的な治療をもたらしている。現在、NCIの研究所長をトップに3つのセンターと6つの部門と6つのオフィスから構成される(図 1)。NCI は、さらに配下に多数のがん関連施設を有する。日本で相当する機関としては国立がんセンターで挙げられる

今回話をうかがった Brenda Duggan 氏は NCI の Center for Bioinformatics に所属する。この Center for Bioinformatics は、NCI 内において 2001 年から活動を行っており、がんの研究に必要な医療情報基盤やツール、データを提供している。

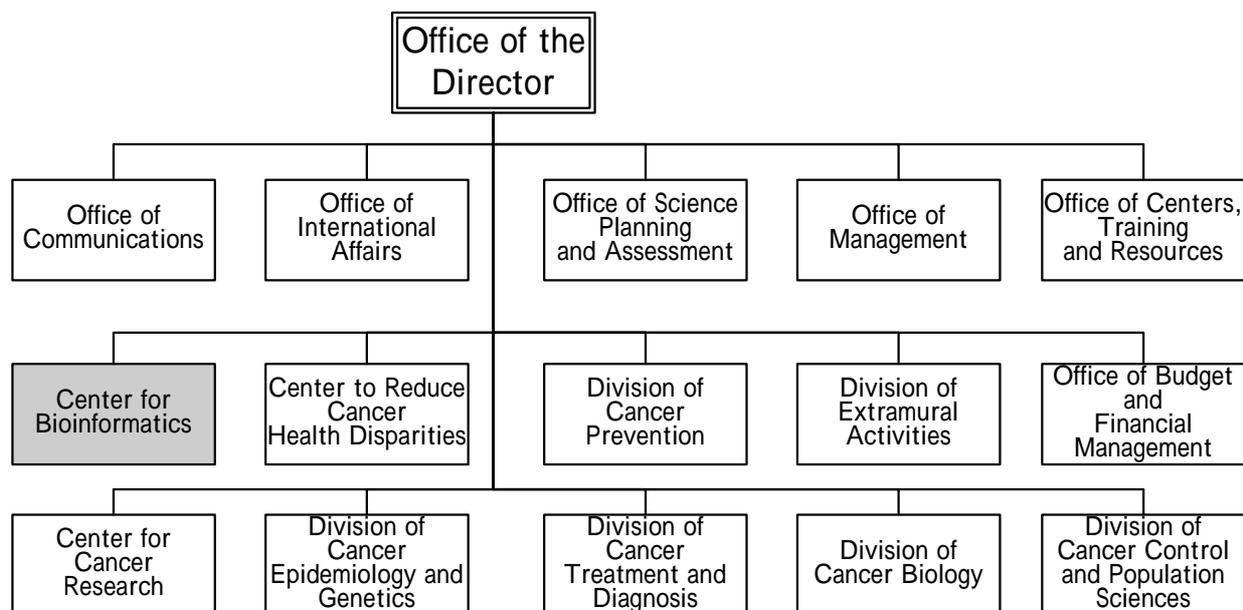


図 1.NCI の組織図(対象部署)

### 2) FDA

米国の厚生省(HHS: Department of Health and Human Services)の配下であり、食品、薬品および化粧品に関する法律の施行に携わる規制当局である。日本における厚生労働省の医薬食品局に相当する。業務の始まりは植民地時代の 1848 年に輸入薬を検査したこととされるが、組織としては 1862 年米国農務省内に化学課として始まった。現在は 9000 人以上のスタッフを擁し、食品や医薬品・医療機器の有効性や安全性を監視している。NCI 同様にメリーランド州のロックビルという地域にわかれて複数のオフィスがあるが、2007 年には FDA の組織全てが今回訪問したホワイトオークに移るということである。今回話をうかがっ

たのは FDA の中でも医薬品評価・研究センター (CDER: Center for Drug Evaluation and Research) のスタッフである(図 2)。

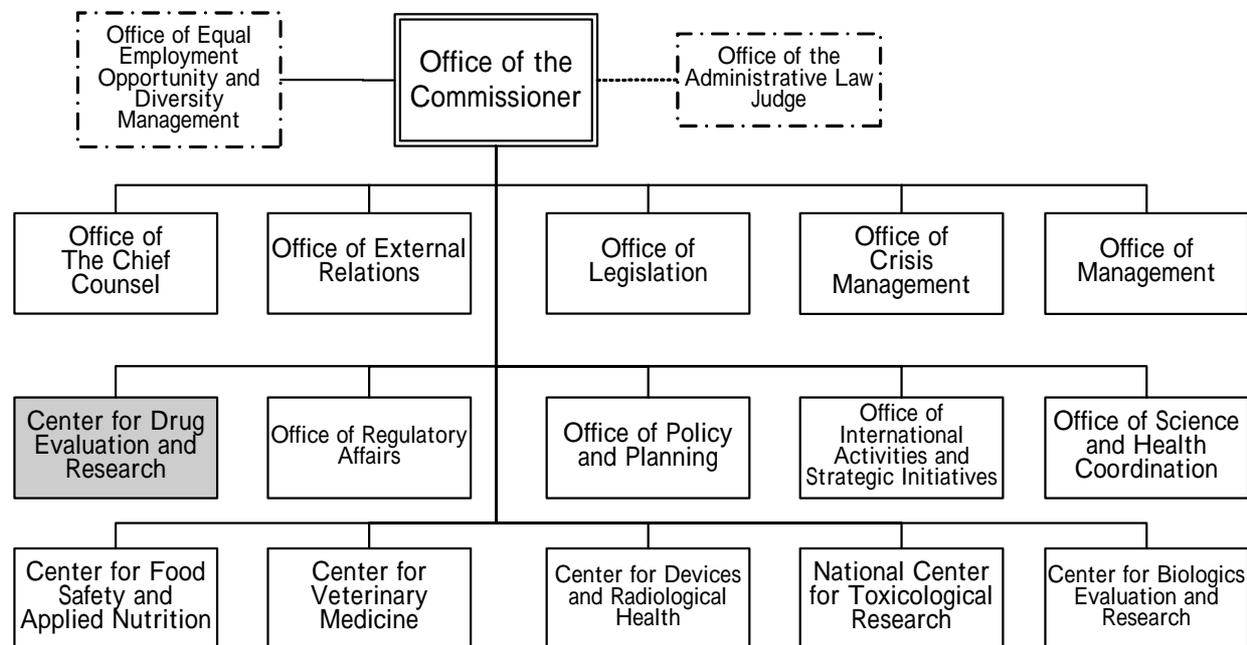


図 2. FDA の組織図 (対象部署はグレー表示)

## 6. 調査結果概要

### 1) NCI

今回は主に NCI が推し進める The Clinical Regulatory Information Exchange initiative (CRIX) について話をうかがった。この CRIX は 2003 年初期に NCI and FDA が IOTF (Inter-Agency Operational Task Force) を取り決め、新しい研究開発を促進することから始まった。その目的は、規制データや文書の申請、審査、解析のための共同で標準的な電子的基盤を作るためである。そしてこの基盤は caBIG™ (NCI cancer BioInformatics Grid) Guidelines に基づいて構築することになった。この CRIX には大きく 4 つのプロジェクトがある。まず 1 つは Firebird (Federal Investigator Registry for Biomedical Informatics Research Data) である。これは世界的な調査研究の登録を推し進めて共通利用されるデータや参照データも含めて掲載するというものである。2 つめは、SAFE (“Secure Access For Everyone”) というプロジェクトであり、これはタイトル 21 という規制に適合した法的にも強化された電子署名を利用可能とするものである。3 つめのプロジェクトは CRIX CDR (Clinical Data Repository) で、普遍的で安全な標準に基づいた方法で、治験薬申請のための電子的なデータや文書を保存することを実現し、さらには審査や報告そして解析に必要なツールも用意するというものである。最後の 4 つめのプロジェクトは電子的な治験薬申請である。この電子的なデータや文書の申請も、やはり普遍的で安全な標準に基づいたインフラを構築することを目指している。特に 3 つめの CRIX CDR は治験管理の電子化と関連し、CRIX の

CDR 内には Janus というデータウェアハウスを構築し、CDISC 及び HL7 のインターフェイスにより FDA など審査機関側で様々なツールを利用し、審査及び解析さらには報告書を作成することになる。なお Janus は現在構築中で、2006 年 9 月に NCI と FDA 共同で テストをする予定であるとのことである。

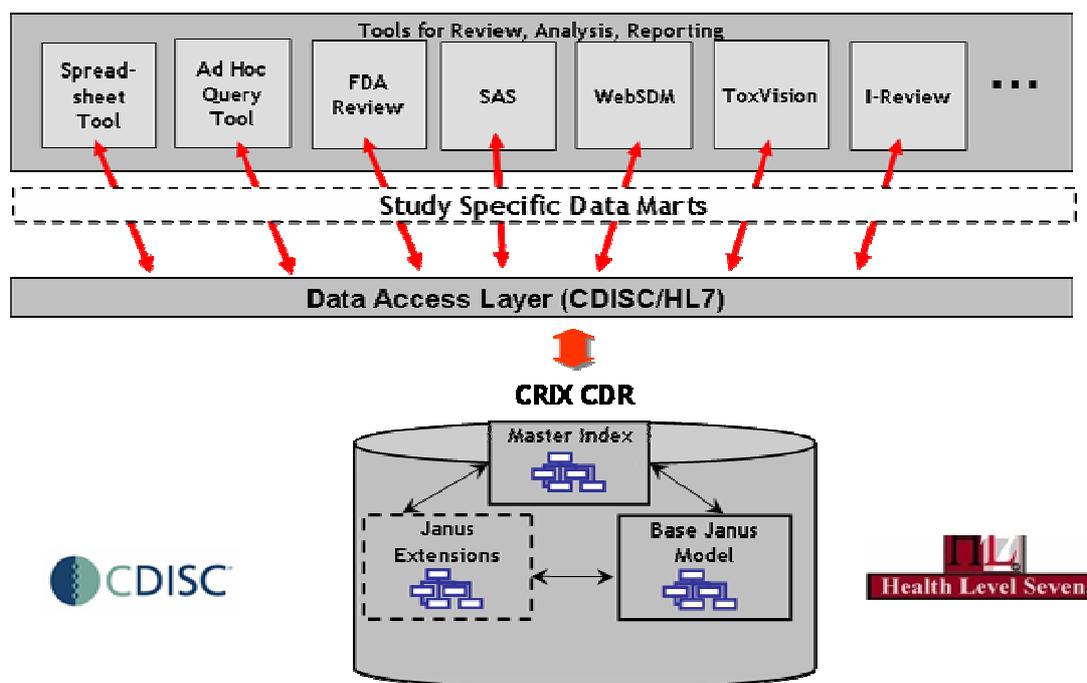


図 3. CRX CDR の説明図

## 2) FDA

FDA は日米 EU 医薬規制調和国際会議 ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)の一員として医薬品規制情報の標準化に参画するとともに、米国保健省の1機関として、NIH や CDC 等と協力して米国内の医療分野の規制情報の標準化も進めている。そこで医療分野の電子的情報交換の標準化を進める団体 HL7(Health Level Seven)の規格が ANSI 認定であることからその活動にも参加し、さらに治験分野では CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)の活動にも Observer として参加している。この取り組みは RCRIM (Regulated Clinical Research Information Management) Technical Committee として HL7 及び CDISC 両組織を跨ぐものである。

さらに FDA では ICH の成果物である eCTD (Electronic Common Technical Document)という「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料」の電子版の適用に際して、CDISC の SDTM (Study Data Tabulation Model)をガイダンスに示した。これにより Pfizer が第一号として CDISC による新薬申請が実現した。



図 4. FDA による CDISC のガイダンス  
(<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01095.html> より引用)

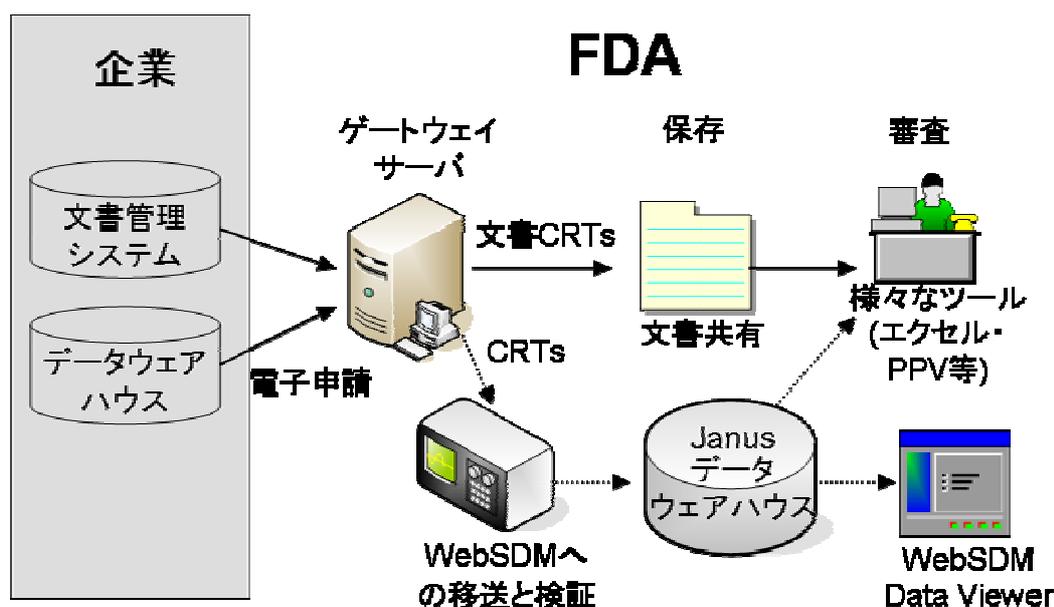


図 5. 将来的な FDA の審査プロセス

さらに FDA では図 5 のように将来的には Gateway を設け、文書による CRT では Document Share に、電子的に申請された他の CRT では WebSDM の Data & Load 機能で移送後に検証し、そして NCI にある Janus Data Warehouse に保存される。さらに審査段階では、直接または WebSDM の Data Viewer 機能を用いて、デスクトップのツール(例えばエクセルや PPV (Patient Profile Viewer)や簡易統計ソフトの JMP 等)によって業務を行うとのことである。

## 7. 考察等

米国では 2004 年 1 月のブッシュ大統領の一般教書演説で「医療情報をコンピュータで処理することにより危険な医療過誤を回避しコストを削減し、ケアを改善できる」と医療における IT の重要性が強調されたことから、医療分野の情報化が急ピッチで進められ、さらに 2005 年ハリケーンのカトリーナの大被害を教訓に、そのような災害時に患者の治療記録を失わないためにも電子化が推奨されることとなった。そこで HL7 が米国全体の SDO(Standards-developing Organization) として標準化作業を付託され、その HL7 を利用する圧力が NCI にも FDA にも及んでいることがうかがわれた。HL7 は非営利団体であり、積極的にメンテナンスも含めた活動をしている。さらに HL7 の規格の一部は米国の業界標準である ANCI のみならず、国際的な標準機構である ISO にも承認されていることから妥当なことと思われる。

FDA が CDISC を推し進める上で、ガイダンスを示すなどそのイニシアティブの発揮は、この治験のデータ交換の標準化において大きな役割を果たしているといえる。このイニシアティブは規制ではないことから強制力はなく、準備できた企業から参加すれば良いわけであるから、無理なく実施可能である。しかし FDA としては、審査業務を円滑に進めるためにも CDISC 標準による電子申請を望んでいるのは明らかであり、多くの企業が FDA のガイダンスから将来の方向性をいち早く読み取って、CDISC の採用に動いている。また企業としても標準的なプロセスに則った方が、当初の標準化対応の労力やイニシャルコストを考慮しても、後のランニングコストやその後の労力の軽減を考えれば利があると判断しているように思われる。治験において、臨床データが発生する現場から標準的な仕様で電子化され、それが最終的な申請段階までそのまま保持されることは、大量の紙文書を用意し運搬する手間も不要で、またデータの信頼性も増すことになる。さらに様々なツールが用意され、データ管理業務が効率的になり、FDA の審査業務が迅速化して、新薬の発売までの期間が短縮するのであれば、大きな企業のメリットにつながる。

FDA と NCI が共同で、治験の申請データ受付、審査、更には複数の治験の申請データの解析にもとづく健康政策上重要な事実の検索まで一貫したシステムを構築しようとしていることは、重要な意味を持つと考える。NCI が NIH の下部組織として多くのスタッフと予算を持っており、FDA としてはそれにうまく協同しているという様子もうかがえる。NCI および FDA のような国の機関が共同で標準的な電子的基盤を作ることは、研究開発の振興や業務の効率化の上でも、将来へ向けた良い投資であり、我が国としても大いに学ぶべきところであると思われる。

## 添付資料 B 3 海外調査報告:デューク大学臨床研究所

執筆担当者:木内貴弘

所 属:東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター

### 1. 目的

臨床試験データ管理システムにおける CDISC インターフェイスの実装方法・経験について調査・ヒアリングを行うこと。

### 2. 訪問日

平成18年3月22日(水曜日)

### 3. 訪問場所

デューク大学臨床研究所(Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center)

住所 Duke Clinical Research Institute  
Room 0311 Terrace Level  
2400 Pratt Street  
Durham, NC 27705  
919-668-8700

### 4. 訪問先担当者

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| John H. Alexander, MD, MS         | Assistant Professor of Medicine, Medicine and Cardiology                                  |
| Ralph Corey, MD                   | Director of Infectious Disease<br>Professor of Medicine and Infectious Disease            |
| Gail B. Fowler                    | Director of Site Management and Clinical Monitoring<br>Professor, Medicine and Cardiology |
| David J. Gressner                 | Head Therapeutic Development  |
| Allison Handler, RN,MS,CCRC       | Project Leader, Clinical Operations   |
| Marion W Jervay, JD               | Director, Strategic Development and Contract Management                                   |
| Mitchell W Krucoff, MD, FACC,FCCP | Director, Cardiovascular Devices Unit   |
| Justina A. Molzon, MS, Pharm, JD  | Associate Director for International Programs   |
| Deborah A Roth                    | Clinical Operating Officer  |
| Jack Shostak, BS, MBA             | Statistical Programming Manager   |

## 5. 訪問先の概要

デューク大学臨床医学研究所(DCRI=Duke Clinical Research Institute)は、大規模なARO(Academic Research Organization)として著名である。AROとは、大学と密接な関係を持つ臨床試験の支援組織であり、製薬企業、研究グループ等から、治験、臨床試験のデータ管理、研究計画立案、統計解析等を受託して実施するとともに、その経験をもとに臨床試験に関する実際的な教育、研究を行って大学にその活動成果を還元している(教員・医師は、AROと大学・大学病院を兼任している)。また医師が大学病院とAROを兼任することにより、その診療の経験を生かし、AROにおける研究計画の改善・臨床試験運用方法の改善に貢献するしくみになっている。DCRIの場合には、大学とは独立採算の中間責任法人となっており、大学・大学病院と兼任している教員・医師は、両方からのその勤務内容に合わせて給与を得ているとのことであった。

DCRIの教職員数は、985で、年間約300件の臨床試験を受託している。海外における臨床試験の実施にも力をいれており、60ヶ国以上での臨床試験実施経験があるとのことであった。当初は、循環器分野を対象にサービスを開始したが、現在では対応可能な臨床医学の専門分野は20を超え、臨床医学の大半の分野をカバーしているということであった。

## 5. 調査結果概要

DCRIでは、独自の臨床試験情報管理システム(CDMS=Clinical Data Management System)を開発・運用している。このシステムにCDISCのインターフェイスを実装するためにDCRIが採用した方針について示す。

CDISCのインターフェイス実装方法は、大まかに分けると図に示すように、「CDMS側ですべて対応」、「CDMS外部ですべて対応」、「両者の混合」の3つの方法が考えられる。「CDMS側ですべて対応」するやり方の利点は、1)データ管理の一貫性・統一性、2)外部データ変換不要という点にあるが、欠点として、1)現行システムの仕様・運用体制の変更が必要であること、2)CDMS改造のための高いコストが挙げられる。一方、「CDMS外部ですべて対応」するやり方の利点は、1)現行システムの仕様・運用体制の変更が必要ないこと、2)CDMS改造の必要ない点であるが、欠点として、1)データ管理の一貫性・統一性が損なわれること、2)常時データの変換が必要となるがデータ項目やデータの仕様によっては自動変換が不可能となる点が挙げられる。

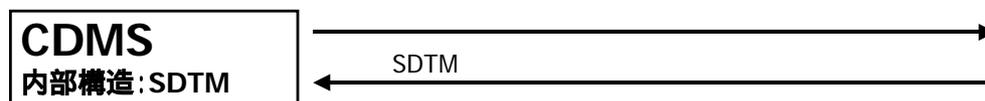
DCRIが採用した方式は、「両者の混合」ということであった。「CDMS外部ですべて対応」するやり方では、必ずしも正確な自動変換ができないため、CDMS内部構造をCDISCにあわせていく努力は必要と考えられる。その一方で、現行システムの内部データ構造の急激な変更は運用上の困難を招く可能性がある。DCRIでは、両者のバランスを考慮して、CDMSの内部構造をSDTM類似のものに変更するとともに、SASを用いてCDMSから出力されたSDTM類似のデータをSDTMに変換しているということであった。CDMSの内部データ構造をSDTM類似に変えることによって、全体の60-70%程度はSDTMにあわせることが可能である一方、現行システムの運用方法には大きな変更を加えなくて済んでいるということであった。

## 6. 考察等

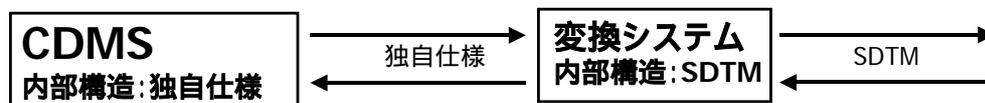
DCRI におけるアプローチは妥当なものであり、実際の経験にもとづいているために非常に説得力があった。既存の CDMS へ CDISC インターフェイスを実装する上で最大の問題は、既存のデータ項目の仕様（特にカテゴリーデータ）が CDISC と異なっている場合に自動変換ができないことにある。このため、CDMS 内部構造の変換は絶対に必要であると考えられる。しかしながら、現行の CDMS の内部構造を一気に CDISC と完全に互換性のあるものに変えてしまうのは、現 CDMS の運用上困難であり、コストも高くなると考えられる。無理のない範囲で、CDMS の内部データ構造を CDSIC 類似のものに、少しずつ時間をかけて変えていき、最終的に CDISC 互換にものとする方針が妥当と思われた。

統計パッケージの SAS を、CDISC SDTM へのデータ構造の変換に使うというアイデアは意外な感じもしたが、非常に妥当なやり方だと思われた。SDTM へのデータの変換が可能なツールはいくつか商用化されているが、SAS は医薬業界ではデファクト・スタンダードとして数多く使われている。主要な製薬企業、CRO は、ほとんど使っているといってよいと思われる。SDTM のやり取りでは、仕様の解釈や互換性の問題が発生する可能性があるが、SAS のようによく普及しているソフトで検証を行うことは容易である。事実上の互換性検証の標準となる可能性がある。また SAS 社自身が、CDISC 標準の策定の中心メンバーとして積極的に関与し、CDISC 対応に尽力していることも重要なことである。更に SAS が持つ強力なデータ加工機能が活用できることもデータ変換のツールとして利用する際に有利な要素となる。CDMS のデータの内部構造が、CDISC と完全に互換性のあるものになるためには、しばらく時間がかかり、その間外部の変換ツールを利用することは必須となるが、そのためのツールの候補として、SAS は有力であると考えられた。

### ・ CDMS側ですべて対応



### ・ CDMS外部ですべて対応



### ・ 両者の混合



図 . CDMS の CDISC インターフェイスの実装方法

## 添付資料 B 4 海外調査報告:クインタイルズ社 (Quintiles Transnational Corp.)

執筆担当者:石川洋一

所 属:国立成育医療センター病院薬剤部・治験管理室

担当者:古川裕之

所 属:金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター

### 1. 目的

CRO 大手の QUINTILES 社の CDISC への取り組み状況と今後の展望を調査する。

### 2. 訪問日

平成 18 年 3 月 23 日(木曜日)

### 3. 訪問場所

CRO クインタイルズ米国本社 QUINTILESDurham, North Carolina

### 4. 訪問先担当代表者

|                      |  |
|----------------------|--|
| Gary G Walker        | Associate Regulatory Director, Regulatory Operations Regulatory and Technological Services |
| Elizabeth C. Gilmour | Senior Director, Account Management  |
| Sherry Green         | Director, Statistical Programming  |
| Lee M. Hubbell       | Senior Analyst   |
| マーフィー長澤昌子            | Director, Client Development   |
| Monica C. Mattson    | Director, Data Management PK/PD  |
| Michelle Pleshe      | Sr. Technical Advisor, Global Data Standards, Global Data Management                       |
| Cindy Woloszyn       | Executive Director, Global Data Management   |

### 5. 訪問先概要

臨床試験業務(フェーズ I からフェーズ IV)、データマネジメントおよび統計解析、医薬品関連文書の作成(治験薬概要、臨床試験計画書、総括報告書、NDA(製造/輸入承認申請書)、各種調査書類等)、

モニター (CRA) 向けトレーニング、海外での臨床試験および関連業務、各種非臨床試験業務等を行う CRO 大手の企業である。日米欧の三極で事業を展開している。日本の CRO と比較して、事業の範囲が広く、独自に臨床検査部門を有する。事業の拡大に伴い、治験の電子化、そのためのシステムの標準化に関心を持ち、特に CDISC に熱心に取り組んでいる。同じく大手 CRO の Covance 社 (<http://www.covance.com/>) と同様、団体結成時より法人会員として CDISC で活動している。CDISC における Quintiles 社の具体的な関わり領域を図 1 に示す。

## 6. 調査結果概要

### 6.1 CDISC 標準への取り組みの理由

現在、USA で実施される治験の約 60% は、CRO によって支援を受けている。図 2 に示すように、CRO は様々な規模の多数の治験実施医療機関 (Clinical Site、以下、医療機関) および多数の製薬企業 (Sponsor、以下、スポンサー) の間に位置し、多くの臨床試験データの伝達に関与している。しかし、スポンサー毎、あるいは同一スポンサー内でも領域毎で試験実施計画書 (Protocol、以下、プロトコル) の記載方法が異なることから、医療機関でデータの記述が求められる症例報告書 (Case Report Form、以下、CRF) の構成や臨床試験データの記述様式 (定義、医学用語など) に大きな違いが認められる。最近、規制当局 (USA の場合は FDA) への臨床試験データ提出において電子的伝達が進められており、医療機関において異なる形式で記述される臨床試験データの取り扱いにはスポンサーだけでなく CRO にとっても非常に大きな負担となっている。臨床試験データの相互交換を標準化することによってもたらされるスポンサーと CRO 共通のメリットは、図 4 に示すものがあげられる。この調査時点では実際に CDISC モデルの使用経験が少なく、実感というより期待という面も少なくない。

標準化の重要性は、治験実施の効率化のために導入が進められている。臨床試験データを医療機関において電子的に記述するシステム (Electronic Data Capture、以下、EDC) においても同様である。CRO には、各医療機関内の情報システム、スポンサー毎に異なる EDC システム (Oracle Clinical, Inform, MediData など)、あるいはプロトコル毎に異なる電子的 CRF (以下、eCRF) のデータ管理への対応が求められる。そこで、CRO にとっては、臨床試験データ管理の効率化のために、異なる形式で伝達される臨床試験データ交換の標準化を進めることが重要となる。臨床施設と臨床検査機関・研究所間のデータの授受を標準化させ、データの解析を正確且つ迅速に行えるようにするこの流れは、今後の我が国でのトランスレーショナルリサーチの推進に向け参考になると考えられる。今後の治験のグローバル化で、CRO の需要は増加しており治験の電子化は多くのメリットを持つ。そのメリットを十分生かすには標準化が必要である。

CDISC 標準のメリットは多大であるが、製薬企業が同じ臨床試験に複数 CRO を競争的に利用することも可能になるため、CRO 同士の競争の激化も考えられる点は少し心配しているようである。

### 6.2. 第 相試験における CDISC 利用の概要

第 相試験は、症例数が少なく (ほとんどが 100 症例以下)、期間も短期間であり、臨床検査結果が殆どであると、内容が単純で定式化しやすいため、CDISC 標準の導入に向いている。中でも小規模ベンチャー企業の実施する第 相試験では、ほとんど CDISC が使われている (特に製薬企業側が指定しないかぎり、

Quintiles では CDISC で実施するということであった)。小規模ベンチャーは、既存のシステムやデータがないために、CDISC を採用することは非常に容易である。QUINTILES では現在 61 治験で CDISC を使用している。どの企業の治験でもその独自のフォーマットを CDISC に一度トランスレートすれば(プログラム等の準備に 6 週間ほどで可能とのことであった)、その後 CRO との情報処理が迅速化される。

### 6.3. CDISC LAB 利用の概要

Quintiles では CRO 自体が臨床検査部門を保有している。検査のデータは治験データの 60～80% を占めるものであり、重要な部分であると同時に標準化がしやすい分野である。Quintiles の臨床検査部門では既に CDISC LAB を用いて、検査データの提供をおこなっており、他の検査会社が作成した CDISC LAB による検査データとの互換性も問題がないという。CDISC LAB は、安定しており、3 年間バージョンの変更が無く経過している。

現行の米国での検査情報のスタンダードは、他にも ASTM・HL7・ACDM・X12 などであり、大規模検査会社では 1200 あまりの異なるフォーマットが使用されていると予想され、標準化が重要な課題となっている。CDISC LAB は、臨床試験用として有力である。

### 6.4. 第 相・相試験の概要

検査データの交換が主体で、全体を通して全て CDISC での実施はまだない。2004 年 7 月 FDA が SDTM を申請業務に推奨したことで、申請データの CDISC 化の流れが進んでいる。

## 7. 考察

### 7.1 Quintiles 訪問の理由

規制当局への申請目的で実施される臨床試験(国内では、「治験」という用語が使用されている。以下、治験)に関連する製薬企業側の業務を支援する企業は、開発受託機関(Contract Research Organization、以下、CRO)と呼ばれている。日本国内でも、今回の訪問先の Quintiles 社をはじめ約 30 の企業が治験の円滑な実施を支援している。これら CRO のうち、日本国内で業務をおこなっていることと、世界的規模で業務を展開していること、CDISC 標準への取り組みに積極的であることから、数ある CRO のうちから訪問先を Quintiles 社(1982 年設立)とした。

### 7.2 Quintiles における CDISC の導入・運用状況

治験情報の中でも、CDISC を用いているのは検査値等の流れに限定はされるものの、Quintiles における CDISC の浸透状態はかなり進展しており予想を超えるものであった。現状の CDISC と互換性のないデータや規定のないデータをどのように扱うかについては、CDISC データに他のデータも載せて送信するハイブリット型の送受信を検討しているとのことであった。我が国の治験においては数値・カテゴリーに変えられない内容が諸外国の治験に比べ多く、CDISC の適用に際しては海外のやりかたと我が国のやりかたのすり合わせも必要と思われた。

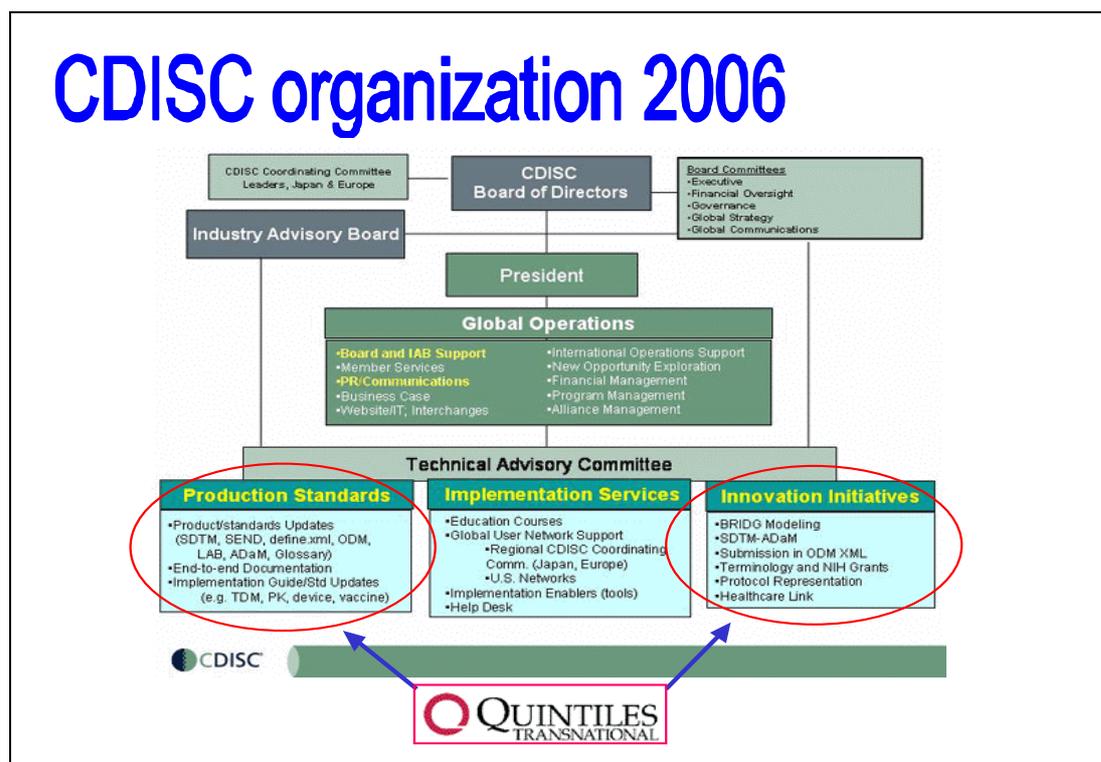


図1. CDISC における Quintiles 社の具体的な関わり領域

Quintiles CDISC experience As of February 2006

- Three clients with regular (monthly) LAB data transfers
- More than 141 studies where the data was managed to the CDISC SDTM standard at some phase in data management and/or submission processing (CDM and/or biostatistics)

|             |              |
|-------------|--------------|
| Version 2   | 24 studies   |
| Version 3.0 | 19 studies   |
| Version 3.1 | 98 studies   |
| Phase I     | 61 studies   |
| Phase I/II  | 4 studies    |
| Phase II    | - 20 studies |
| Phase III   | - 11 studies |
| One NDA     | - 2 studies  |

real experience working with CDISC data since 2001

These numbers represent Data Management contracts, Biostatistics contracts or contracts which combined both Data Management and Biostatistics.

図2. Quintiles 社での CDISC を活用した臨床試験の状況 (QUINTILES 社資料)

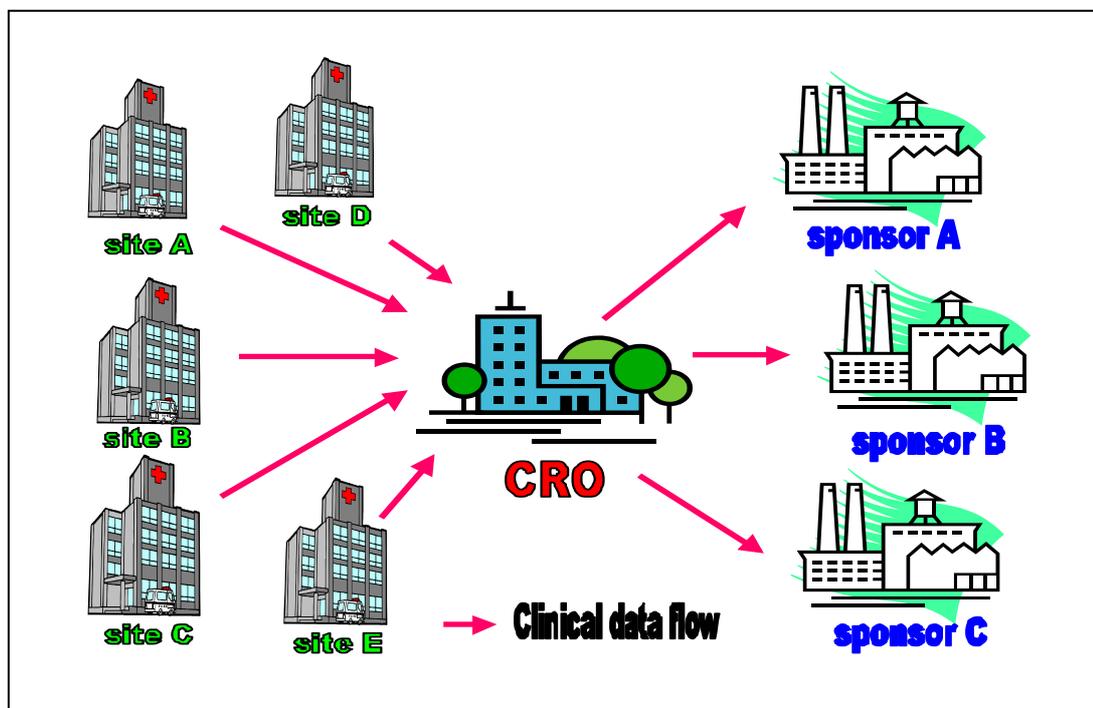


図3. CRO を介する臨床試験データ伝達

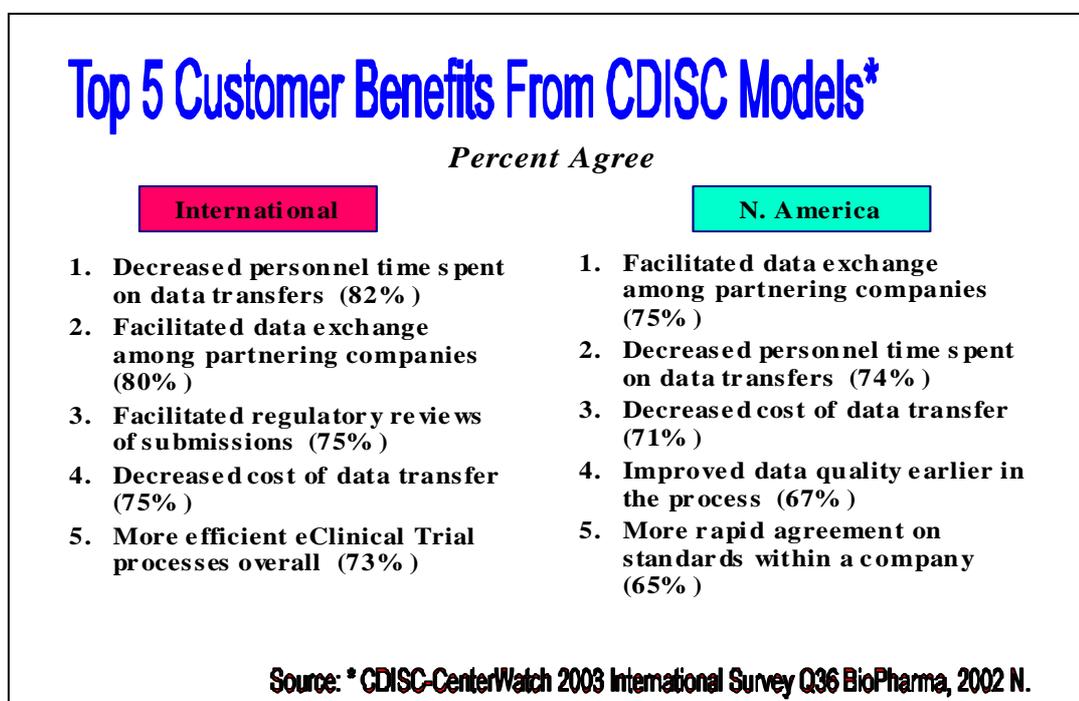


図4. CDISC モデルから得られる顧客の利益(国際, 北アメリカ)

## 添付資料 B - 5 海外調査報告:SAS 社(SAS Institute Inc.)

執筆担当者:大津洋

所 属:東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット

### 1. 目的

SAS 社は医学分野で標準的な統計ソフトのベンダーであり、電子的な情報交換を視野に入れて、CDISC への統計ソフトの対応を進めている。その現況及び今後の展望について調査を行う。

### 2. 訪問日

平成 18 年 3 月 24 日(金曜日)

### 3. 訪問場所

SAS Campus

住所

SAS Campus Drive

Cary, NC 27513

### 4. 訪問先担当者

Edward D. Helton , Ph.D. Chief Pharmaceutical and Regulatory Scientist  
Industry Marketing

Worldwide Marketing Strategy

Jason Burke Sr. National Life Sciences Industry Strategist

U.S. Commercial Health & Life Sciences

Strategy, Alliance, and solutions

David Handelsman Lead Strategist / Solution Manager , Clinical R&D

Health and Life Sciences Strategy

Worldwide Marketing

T. Friebe! SXLE Architect , XMLMAP Inventor

BASE SAS R&D

### 5. 訪問先概要

SAS 社の主力製品の SAS は、統計解析として非常に著名であり、優れたデータ加工機能などを統合し

たデータウェアハウスを構築できるソフトウェアとして知られている。

FDA は、申請の審査のために従来から個別の症例データの提供を求めており、このために SAS のデータ形式(xpt ファイル)を採用してきた。また、FDA 審査担当者は、統計パッケージとして SAS や JMP(どちらも SAS 社製品)を利用して統計解析を使っていることもあり、医薬分野でのデファクトスタンダードでもある。

## 6. 調査結果概要

SAS 社は CDISC のみならず HL7 などの標準化基準の策定に関与しており、CDISC に対して主要なメンバーとしての地位を確立しており、CDISC の各モデルの規格統一に関しては、中心的な役割を果たしている。

今回、米国 SAS ユーザー会直前に会談を行ったため、発表する内容の一部を知りえることができたが、2006 年に CDSIC ODM および define.xml ( define.pdf )の役割を大きく変え、STDM が持っていたデータに対する標準化についても ODM に統合する予定であることが判明した。

近い将来、CDISC を用いる場合図に示すようなイメージになる。

図：臨床試験の各段階とCDISC SDTM/ODMの関係図(将来像)

|   | 臨床試験計画<br>段階   |            | 原資料<br>(電子化され<br>た原資料を含<br>む) |            | オペレーション<br>&<br>解析用データ                                |                            | 申請                        |
|---|----------------|------------|-------------------------------|------------|---|----------------------------|---------------------------|
| SDTM<br>&<br>Analysis Data<br>(content)         | 試験デザイン<br>解析計画 | ODM<br>XML | CRF<br>(SDTM準拠)               | ODM<br>XML | CRF<br>解析用データ   | ODM<br>XML +<br>define.xml | SDTMデータ<br>解析データ<br>メタデータ |
| 研究計画情報<br>(Content)                             | プロトコル表現        |            |                               |            |   |                            | 研究報告書                     |
| Source data<br>(other than<br>SDTM/CRF<br>data) |                |            | 被験者情報                         |            |   |                            |                           |
| その他   |                |            |                               |            | Administrative<br>Tracking<br>Lab<br>Acquisition info |                            |                           |

これまで、CDISC が策定してきた各 Model は、個々の役割では重要な標準化モデルであったが、SDTM や ADaM 間でデータの再定義が必要など各モデル間で不一致が見られるなどの問題も抱えていた。上記のような流れで進むのであれば、re-Mapping などといったことが基本的には不要、もしくは単純化できる可能性があり、すべてのデータフローにおいて、コスト・時間削減に大きな寄与が生まれると考えられる。

HL7 Version3 は、XML で構造化しており、CDISC との親和性はよいと考えられる。Electronic Health Records(EHR)や Hospital Information system に対して、CDISC によるデータ交換を行うために Biomedical Research Information Domain Group などとの協議を進めているという説明があり、HL7 との相互運用性の確保に十分な配慮が図られているという印象を受けた。

製品である SAS としては、現在最新の SAS 9.1.3 の BASE SAS の中で、ODM XML を読み込み・書き出しできる機能を持っており、非常なシンプルな構文で XML のデータベース化できるようになっている(実際の機能は、XML LIBNAME Engine の機能の一部であり、SAS 教育の初歩の知識で対応可能となっている<sup>1</sup>)。また本年に define.xml の新たな版が策定されることから、ODM 定義のバージョンコントロールが必要となるため、XML Engine の中でバージョンコントロールができるように対応を準備している。

## 7. 考察

欧米では、SAS Programmer が職種として数多くの人材が確保されているため、このような対応で問題なく対応できるであろう。日本では、諸外国と比較すると SAS Programmer が限定されてしまうため、ハンドリングに手間取ることが考えられる。SAS SDD(医薬品メーカー向けの製品群)のように CDISC 関連商品の開発の意思について確認をしたが、米国内での動向を見極めた上で判断するということがあった。しかしながら、既存の SAS は、データ加工、履歴保存、バージョン管理など統計解析のみならずデータ管理機能を備えていることもあり、既存の機能を組み合わせれば、十分利用可能であろうとの印象を受けた。

## 8. 参考文献

1.SAS 9.1.3 XML LIBNAME Engine User's Guide

# 添付資料 C-1

平成17年度日本医師会治験促進センター治験推進研究事業

治験のIT化の現状と課題（主任研究者：木内貴弘）

## 委託調査報告書

米国他における CDISC に関連する現状と将来展望

平成18年3月

クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社

## 米国他における CDISC に関連する現状と将来展望

### • 要約

ここ数年間、「CDISC standard」という名称は、誤って用いられてきた。CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) は 1990 年代後半の設立以来、数多くの標準(standard)を策定しているため、より正確には「CDISC standards」であろう。これらの標準の一部は、FDA が現在用いている臨床試験の集計データ提出用「規格 (specification)」として採用されている。このようなデータは FDA に市販申請を行う際に添付が求められる。FDA が行った規格公示の直接的結果として、CDISC 標準の一部はバイオ医薬品業界 (製薬会社、提携企業、業務受託機関等) に採用されている。他に、FDA への提出とは直接関係のないデータ演算 (the operational use of data) に用いられている CDISC 標準もある。規制当局での需要に加え、業界もデータの内容・フォーマットを標準化することの利点に注目し始めている。本文書では、業界と CDISC 標準との現在の関わり及び今後の見通しについて述べる。

### • 緒言

「CDISC 標準 (CDISC standard)」という名称は、一般に CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) の作業チームのメンバーらが過去数年間に策定した個々の CDISC 標準の総称として、あるいは最も目に触れる機会の多い SDTM (Study Data Tabulation Model) を指して、多くの人々に用いられてきた。上述の作業チームを構成するメンバーは、米国 FDA 職員、製薬会社及びバイオテクノロジー企業社員、テクノロジー企業社員、CRO (Clinical Research Organization) 職員、他に業界のコンサルタント及び専門家らである。策定された標準は、臨床試験のみならず非臨床 (動物) 試験において収集、共有、保存、分析、報告されたデータの多様な使用法を示すものである。CDISC は、目標の一つとして、個々の標準を統一し、臨床試験のあらゆる段階のデータ管理、並びにこれらのデータの事後的な解析及び報告における使用を促進しなければならない。

前述の標準は公示され、業界において採用されたが、その歩調は多くの要因のため一定ではなかった。その要因として、企業が社内で何年もかけて開発した内部システム及び社内標準に満足していた事が挙げられる。既存のシステムや標準を変更する事に対する抵抗に加え、CDISC 標準が進化し続け、新しい版を重ねる度に増補された事も要因の一つである。

初期に CDISC 標準を採用した企業においては、新版の「旧版との互換性」が懸念された。本文書で探索する上記及びその他の要因が原因となって、CDISC 標準の採用が一定の歩調で進まなかったのである。

CDISC 標準採用の外的必要性というきっかけがなければ、CDISC 標準採用は未だ初期の段階であったであろう。これには、FDA 内部のイニシアチブの影響に加え、FDA が積極的に関わり、業界に対して CDISC 標準を採用するように動機付けを行う事が必要であった。本文書では、このような外部要因の幾つか及び FDA のイニシアチブに注目し、これらの要因がいかにか CDISC 標準に影響したか、また、CDISC 標準を採用する企業にいかにか影響しているのかという点に関して述べる。

さらに、本文書全体を通して CDISC 標準採用の様々な方法について述べ、各方法の利点及び欠点を考察する。

長年に渡り、バイオ医薬品業界の個々の企業において、他社とのデータ標準化に対する動機付けとなるものはほとんどなかった。このような企業の多くの意思決定者らは、データの収集、処理、及び FDA への報告について、自社の方法が他社の方法と同等か、あるいはそれ以上であると考えていた（FDA の審査担当の一部はそうは思わなかったかもしれないが）。

1990 年代を通して、FDA は各企業独自のコンピュータ・ハードウェア及びソフトウェア・システムを介したデータを受理した。これらのデータは、市販申請の正式書類、特に NDA（New Drug Application）に添付されて FDA の審査担当へ送付された。このような企業独自のシステムは、FDA に対して 2 つの重要な問題を引き起こした。

第一に、これらのシステムは多くの場合、同一の製薬会社によるものであっても異なっていた事である。このため、審査担当者の研修及びシステムのサポートは、製薬会社の手に委ねられていた。

第二に、これらのシステム及びシステム内のデータが、集計データの正式なペーパーコピーの代替として使用された場合、NDA の審査結果が、ペーパーコピーが使用された場合と異なる可能性があった事である。これらのシステム内のデータが紙媒体によって提出された内容と異なっていたという証拠はないが、2 種類のデータが異なるというリスクは依然として残されていた。多くの場合、試験の集計データの正式なペーパーコピーは、データの意義に関して結論を導く際に用いられるデータでなかったため、FDA はこのリスクについて非常に懸念していた。

1997年、FDAは「*Electronic Records; Electronic Signatures*」<sup>(1)</sup>と題する新規則を公示した。これによりFDAは電子フォーマットでの文書及びデータを受理できるようになり、添付のペーパーコピーを「正式なコピー」とする必要がなくなったため、この規則は非常に重要なものとなった。

上述規則の公示から1年以内に、FDAのCDER（Center for Drug Evaluation and Research）及びCBER（Center for Biologics Evaluation and Review）はそれぞれ、電子文書及びデータがいかにして受理及び保管されるかという点に関するFDAの考えを業界と共有するためのガイダンス文書の草案を公示した。これらの文書の草案では、電子フォーマットのみによるNDA又はBLA（Biologics Licensing Application）のファイル及びフォルダのフォーマット及び構造について述べられていた。また、これらの文書では、Adobe PDFファイル及びSAS XPT（「移送ファイル」）が集計データの提出及びこれらのデータセットに対応する文書作成用の推奨ファイル形式として示唆されていた。これらのファイル形式が推奨されたのは、各企業独自のものではなく、「オープン」な標準であったためである。この標準は、その所有者のみに財政的な利益をもたらす企業独自の標準ではなく、この種の標準を支持するFDAの指令を満たすものであった。

1999年、前述のFDAの2センターは「*Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — General Considerations*」<sup>(2)</sup>と題する共通のガイダンス文書を公示した。これには、PDF及びXPTのファイル形式についての記述があり、ファイル編成及び命名に関する詳細については各センターが作成する他のガイダンスにて述べるというものであった。

CDERは同時に、電子NDAにおけるファイル構造について述べた「*Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — NDAs*」<sup>(3)</sup>と題する1999年の極めて重要なガイダンスを公示した。これには、CRT（Case Report Tabulation）データセクションについての詳細な記述が含まれていた。

CRTセクションの詳細な記述には、3つのファイル形式が含まれていた。1つ目は、BLANKCRF.PDFと命名されたCRF（Case Report Form）ファイルで、これには生データの収集場所を示す注記が付けられるとのことであった。2つ目は、DEFINE.PDFと称されるPDFファイルで、これには提出されるデータセットの詳細を示す一覧及び各データセットの表が含まれていた。詳細な内容は、変数名、記述、データの種別、使用されたコード及びデコード、データに対する他の重要情報に対する「コメント」等であった。最後にCDERは、データセットについて述べ、企業がデータセット作成時に使用する際の重要な考慮すべき事項を幾つか示した。

CDER ガイダンスの付録には、安全性に関連する 12 の「領域 (domain)」, すなわち, 「人口統計学」領域, 「有害事象」領域等, 類似した種類のデータを含むデータセットが例示されていた。

CBER は 1999 年末までに, 電子 BLA 提出に関する「*Providing Regulatory Submissions to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) in Electronic Format — Biologics Marketing Applications*」<sup>(4)</sup>と題するガイダンスを公示した。これは CDER ガイダンスに極めて類似したものであった。

これらのガイダンス文書を公示した後, FDA は業界に対し, 以後は NDA や BLA への企業独自システムによるデータ添付を認めないこと, 並びに業界に同ガイダンスに従った電子フォーマットによる提出を義務付けることを伝えた。

- 「標準」に関する初のガイダンスに対する業界の反応

業界は企業独自の電子システムを放棄することを余儀なくされ, FDA が不明確に定義した「領域」において, PDF 文書及び XPT データセットという新たな現実へと歩を進めた。

FDA のガイダンス文書作成と同時期に, 業界内でも標準に関する検討が行われていた。

1997 年, 業界内のメンバーから成るグループが会議を開き, 業界内でのデータ共有のための標準について議論を行った。これらの議論は実効的な標準に関するものであった。OMG (Operational Management Group) 及び業界標準用語集 (Industry-standards Glossaries) が注目されるようになり, 1998 年までに DIA (Drug Information Association) に SIAC (Special Interest Area Committees) が組織された。これが現 CDISC の先駆けであった。

SIAC は当初, モデリング及び学術用語 (Nomenclature) のための 2 つの作業チームで構成された。DIA から分離した後, 上記 2 チームは直ぐに 5 チームとなった。学術用語チームは後に用語集 (Glossary) (又は専門用語 (Terminology)) チームとなり, モデリングチームは SDS (Submission Data Standards) チーム, ADaM (Analysis Data Model) チーム, ODM (Operational Data Management) チーム, LAB (Laboratory Data) チームの 4 チームに分割された。

CDISC の初期の会議では、標準を定義する代替的な方法について議論され、臨床研究に関する重要専門用語を定義するために用語集チームが設置されたが、実際のデータ標準の定義に向けた明確な進展はほとんどみられなかった。

CDISC Submission Metadata Model の初版<sup>(5)</sup>は、DIA の 1999 年の年報にてプレゼンテーションされた。この中では、FDA が 1999 年に公示したガイダンスは申請時に必要な文書についてはかなり詳細に示していたが、データ構成要素を体系化する方法に関しては説明が不十分であることが示唆された。同ガイドラインは、データを標準的なテクニカル・フォーマット（オープンな SAS V5 移送ファイル・フォーマット）で提出する事を義務付けるのみであったが、臨床データの内容及び構造、すなわちメタデータを記載する PDF ファイル（DEFINE.PDF）による提出の先例を示すものであった。プレゼンテーションでは、メタデータを提示する方法についてさらに詳細に示すことが提案された。

2000 年 4 月までに、David Christiansen と Wayne Kubick は CDISC Submission Metadata Model 第 1.1 版を発表した。本モデル及び第 2 版は、「FDA 審査用のデータ提出に適用可能な意義のある標準の確立」への基盤であり根幹的なアプローチとなった。XPT 領域ファイルのデータを示し、各変数を全体的なコンテキスト内に位置付けるために、メタデータ文書にはメタデータ（「データに関するデータ」）を記述する。

メタデータモデルの作成者らは直ぐに、メタデータモデルの概念を具体的なデータセットに適用する方法を示す領域モデルを開発するため、製薬会社数社からの志願者で構成されるチームを結成した。その後間もなく、FDA の担当者が複数加わった。これが、CDISC のデータモデリングチームである SDS (Submission Data Standards) チームの始まりであった。

このメタデータモデルは後に増補され、各 CRT 安全性データ領域を示すメタデータのスプレッドシートを収めた PDF ファイル集が加えられた。また、メタデータモデルにはメタデータ提示用の記述的スプレッドシートをフォーマットするための PDF ガイドが添付されていた。さらに、これらのスプレッドシートには、「最良実施例」を示す注記、すなわち各変数がいかに使用されるべきであるかという内容のコメントが添えられていた。また、各変数を常に報告すべきか否かについてそれぞれの変数が定義するように割り当てる「CDISC Core Variable」指定も含まれていた。

上述の版の価値は、「標準的な」領域と共にメタデータの例を示した点にあった。また、これによりどの変数が具体的にどの領域に属するのか、そして、どの変数があらゆる文書の提出において不要であるのかが明確に定義されていた。

同版は提出用データの体系化の例を明確に示したため、一部の企業はこれを NDA 用データ提出の基盤として用いた。残念ながら、当時は CDISC の組織は非常に小さく、この標準化への率先的な取り組みについて知っていた企業は極わずかであった。

## • その他の CDISC チーム：ODM，ADaM，LABS

メタデータモデル及び SDS チームの最初の成功は、データ収集プロセス及び提出を支援する標準により関心を持っていた他チームの注目を集めた。これがきっかけとなり、直ちに ODM (Operational Data Modeling) チームが結成された。

ODM チームが結成されたのは 1999 年であり、同年に CDISC は CDM (Clinical Data Management) システムのベンダー団体を会議に招き、試験で得られた臨床データに互換性を持たせる新標準の可能性を討議した。同年の夏、2 社の CDM ベンダーが CDISC にそれぞれが開発したデータモデルを業界標準として支持することを検討させようと CDISC と交渉を行った。

これら 2 社 (Phase Forward 社, PHT 社) は、あらゆるデータ収集システムからデータを治験依頼者の中央データベースに移動させられる理想的なモデルをすでに開発しており、それぞれのモデルが業界標準として採用されることを何よりも望み、CDISC に期待を寄せた。両モデルとも XML (拡張マークアップ言語, Extensible Markup Language) 使用に基づいていた。XML はデータ及び文書を体系的に表す新しい技術標準で、技術ベンダー間、特に電子商取引においてサポートが拡充していた。

CDISC の主な運営原理の一つはベンダーに対して中立的であることだったため、CDISC の運営委員会のメンバーらは両社を他のベンダー、CRO、2 大 CDM ソフトウェアパッケージである Clintrial 及び Oracle Clinical の各開発企業が参加する新しいチームに招き入れた。

当局における 2 つの異なる必要性 (審査及び保管) に対処するために同時進行していた 2 モデルに取り組む中、CDISC 参加者らは臨床研究界が以下の 3 つの異なるタイプのデータで構成されている事に注目し始めた。

**Data Sources** : データが発生する。

**Operational Data** : データが収集され、整合性が再検討され、品質基準を満たすよう管理される。

**Submission Data** : 通常 Operational Data より抽出され、規制当局へ送付される。

データ提出の規則は FDA が定めるが、このような規則がデータ収集の必要性を満たすに十分ではないと思われたため、CDISC は以下の 2 分野において標準又はモデルを開発する必要があると考えた：データを発生場所から治験依頼者の内部データベースに移送するオペレーショナル・モデル、並びにデータを依頼者から FDA へ移送する提出モデル。

CDISC は 2000 年に非営利団体として正式に認められ、業界全体におけるデータ標準を定義する活動を推進するため、本格的にさらなる活動を展開し始めた。

直ちに新しい 2 つのモデリングチームによる活動が開始された。LAB チームは、臨床検査値のオペレーショナルデータ交換標準の定義に、ADaM ( Analysis Data Modeling ) チームは臨床データ解析用の標準提出モデルの定義にそれぞれ取り組んだ。

#### • FDA の前進：Patient Profile Viewer の「CRADA」

2001 年初頭、FDA は公開会議を開き、FDA 内で開発した CTOC ( Cumulative Table of Contents ) ビューワと称する電子 IND ( Investigational New Drug ) 申請書閲覧ソフトを発表した。この閲覧ソフトは潜在的資質を示したが、FDA はソフトウェア開発の中止を決定した。

この頃、FDA は「CRADA」( Cooperative Research and Development Agreement ) と称するプロセスを正式に使用し始めた。CRADA はソフトウェア開発業者及び技術供給業者と共同で FDA が使用する予定の有用なソフトウェアを開発するという協定である。ソフトウェア開発業者にとっての利点は、業者が当該ソフトのライセンス、著作権、及び知的所有権を保持することが可能であった事である。このため開発業者は、ソフトをバイオ医薬品企業又は他の提携企業等の関係企業に販売することも可能である。

CRADA により開発されたソフトの一つが PPV ( Patient Profile Viewer ) である。2001 年 12 月, FDA は PPV 開発のために CRADA を結ぶ提携先を探している旨の通知を公示した。このソフトを開発する目的は, CRT データベースから直接患者プロファイルを作成し閲覧できるようにすることであった。FDA は PPD Informatics 社を選択し, 同社の市販ソフト「CrossGraphs」のモジュールを開発した。

このモジュールは, 領域で体系化されたデータセットの集合を開くようにデザインされており, ( 表のフォーマットで体系化された ) データを「患者プロファイル」表示に変換するようデザインされていた。患者プロファイル表示は, FDA により「個々の被験者のために収集され, 時間で体系化された様々な種類の試験データ ( 例 複数領域のデータ ) の表示」と定義されている。この体系化により, 異なる領域で同時に又は連続的に発現する様々な事象間の関連性が明確に示される。例えば, 患者に被験薬を投与し ( 「EXPOSURE」領域に記載 ) , その後直ぐに有害事象が発現した ( 「AE」領域に記載 ) 場合等である。

FDA によると, このソフトを目的通りに動作させるには, 標準化されたデータセット及びメタデータを入力する必要があるとのことであった。標準化されたデータセット及びメタデータを使用することで, 審査担当者が要する患者プロファイル作成のための準備量が減少し, 申請者が PDF で患者プロファイルを提出する必要性もなくなると考えられる。PDF 形式の患者プロファイルは, 常に必要とされるわけではないが, 審査部門によっては提出を求める場合がある。

## • PPV に対する CDISC の反応 : SDTM 第 2.0 版

CDISC の SDS チームには FDA の代表も参加していたため, SDS チームは FDA が Patient Profile Viewer のために CRADA を締結した事がわかっていた。PPV を目的通りに動作させるには, データを一貫した方法で構成する必要があった。

2001 年 11 月までに, 旧版の機能を向上させた Submission Metadata Model 第 2.0 版が発表された。2001 年 12 月, これに伴う CDISC *Submission Data Domain Model v2.0* ( SDDM ) <sup>(6)</sup> が発表された。この文書は, 全ての領域スプレッドシート例を 1 つの PDF 文書にまとめたものである。さらに, 仮定の一覧が追加され, 他の明瞭化点及び強化点に加え, 予測されるデータに関連するさらなる情報も示された。

第 2.0 版における最も顕著な変更点は、治験依頼者に「ECG」及び「Vital Signs」領域の「垂直 (vertical)」データセット及び「より正規化された (more-normalized)」データセットのいずれを提出するかという選択枝が与えられた事であった。これらの領域の正規化によって、FDA は「新しいデータセット及びデータ閲覧技術を導く」能力が得られると考えられる。また、審査のためのデータ保存、検索、他のデータとの併合がより柔軟に行えるようになると思われる。

垂直モデルの開発は、ECG 領域及び Vital Signs 領域の水平又は正規化の程度が低いモデルの改善にもつながった。第 2.0 版では、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインの測定値用の標準化された LOINC (Logical Observations, Identifiers, Names and Codes) コードも導入された。

1990 年～2000 年の期間後半における市場のピーク時であったこの時期に、数多くの大きな製薬会社が医薬品の開発及び上市を目的に、より小規模な新興企業、あるいはバイオテクノロジー企業と提携し始めた。もう一つの傾向として、より小さな企業が乗っ取りや合併のターゲット (あるいは仕掛け人) になった。このような業務提携や合併は、業界標準が有益である可能性を示していたが、少数の企業は未だ CDISC 標準を採用していなかった。

SDDM 第 2.0 版が発表されると、業界は SDDM を以前より高く評価するようになり、CDISC の治験依頼者の多くが、この標準を提出準備プロセスに適用し始めた。自社の Global Data Integration Database (多くの場合 SAS において) に SDDM を適用し始めた企業さえあった。このようなデータベースは、Submission DB, Analysis DB, Integration DB, Global Integration and Analysis Databases (GIADB), あるいは単に「データ・ウェアハウス」と称される。

2002 年、Patient Profile Viewer を開発するために CRADA を締結した後、FDA は治験依頼者に PPV に対応する標準化された構造のデータを提出させる必要がある事に気付いた。CRADA プロジェクトは、データ提出のための一連の PPP (Patient Profile Pilot) 規格を公示した。FDA は Patient Profile Viewer をテストするため、CDISC の SDS チームに PPP 規格に従ったデータの提出を依頼した。また、SDDM 第 2.0 版標準及び PPP 規格の互換性の検討も行われる予定であった。

2002 年の夏、CDISC の SDS チームは SDDM 第 2.1 版の発表に備え、第 2.0 版の発表で得られたコメントを見直し、新版で達成すべき事柄を検討し始めた。SDS チームは、新たな領域、コード使用の拡張、既存領域と先に発表されていた ODM メッセージ・フォーマット標準との互換性の向上に着目していた。また、PPP 規格との互換性を高めるために SDDM

標準を修正する可能性も考慮された。その結果、CDISC SDDM 標準の新版には Patient Profile Pilot のフィードバックが組み込まれることが決定した。

また、SDS チームは CDISC のイニシアチブを広げ、米国内の標準を定める組織である ANSI ( American National Standards Institute ) に加盟している HL7 ( Health-Level 7 ) 組織を通して CDISC 標準を公示することを検討していた。HL7 は、ヘルスケア及び医療提供者への償還の領域におけるデータを標準化するために開発されたものである。

8 月に行われた SDS チームの対面会議で、チームに参加していた FDA の代表者らは、FDA が Patient Profile Viewer 規格をデータ標準として発表するという計画があることを伝えた。FDA は、米国内の標準を定める組織である ANSI ( American National Standards Institute ) に加盟している HL7 ( Health-Level 7 ) 組織を通してこの規格を公示することを提案した。HL7 は、ヘルスケア及び医療提供者への償還の領域におけるデータを標準化するために開発されたものである。このため、同目的の標準が重複する、あるいは競合するのではないかという懸念が生じたのももっともであった。

この会議では、FDA の他のニーズについても SDS チームに伝えられた。FDA は、提出された標準化データの全てを保存するデータ・ウェアハウスについて計画中であった。このウェアハウスによって、FDA がデータ、特に安全性の懸念を示すデータを「掘り出す」ことが可能なソフトウェアを製作できるようになることが期待されていた。また、データ・ウェアハウスにより、FDA が類似した医薬品又は医薬品の分類についてのデータを集積し、この集積されたより大きなデータを解析することが可能になるという利点が予想されていた。

上述の会議では、最も差し迫った問題は、第 2.0 版の問題点を是正し、8 月末までに第 2.1 版を発表することであるということによって一致した。会議後の連絡で、FDA が、HL7 により発表され「規範的な」標準として作成された CRT 標準を有することを望んでいる事が明らかになった。これにより、FDA はこの「標準」を参照できるようになり、PPV 規格を標準として公示する必要がなくなると考えられた。

CDISC の SDS チームは、第 2.1 版の修正点を発表後(実現のためではなく素案として)、次の第 3.0 版に取り組めるように、FDA が HL7 標準を求めていることに気付いた。しかし、業界の多くの企業は第 2.0 版及び第 2.1 版を採用しており、業界からは全く異なったものになると思われる版を採用することに対する抵抗が予想された。

LAB チームはこの時点で、中央検査施設からどのデータを発信すべきかを記述する LAB 標準の第 1.0.0 版を発表した。また、同チームはこのような LAB メッセージを体系化する XML メッセージの標準も作成した。

FDA はまた、安全性解析用のソフトウェア、データ・ウェアハウス機構、及びデータのバリデーション・ツール開発のため、CRADA を結ぶ提携先を探していた。

2003 年 3 月までに、SDS チームは「*Version 3.0 Submission Data Standards - Review Version 1.0*」<sup>(7)</sup>と題する新文書を作成した。これには、緒言、General Study Data Information Model、及び CDISC Submission Domain Model が含まれていた。第 3 版には第 2 版からの変更点が多かったが、目標は業界内の SDDM 第 2.0 版を採用していた企業に互換性を提供することにあった。これは、投票により正式な規範的標準となると考えられる最終版に先立って、HL7 組織が読み、コメントを加えるためのものであった。

HL7 のメンバーらがコメントを出し、重要なコメントに対処するための変更が加えられた後に、SDS チームは投票で HL7 により規範的標準と認められた CDISC の *Submission Data Domain Models Version 3.0 - Final Version 1.2*<sup>(8)</sup>用の文言に到達した。

互換性における例外の一つは、SDDM 第 2 版における水平（又は非正規化）領域が第 3.0 版では作成できない事であった。これは、最も重要な目標の一つが、FDA が CRT（垂直又は正規化）表示を「一覧」又は水平表示に変換する標準ツールを使用可能にする標準を提供することであったためである。非正規化データを正規化データに変換するツールを作成することは可能であったが、この作業はより困難かつ複雑であると思われた。このため、正規化データ提出を標準とする方が良いと判断された。

正規化データのもう一つの利点は、標準遵守のバリデーション及びデータのウェアハウスへのインポートが容易である事であった。

第 3 版の他の特徴は、第 1 版、第 2 版で元々記述された安全性領域以外の領域におけるデータのガイダンスが提供される事である。第 3 版では、各領域はあらゆる種類のデータに対し開かれていた。体系化を行うために、各領域は「所見 (findings)」、「介入 (interventions)」、あるいは「特殊目的 (special purpose)」に分類された。「特殊目的」領域は、第 3 版内で明確に定義されていたため、新しい領域は他の 3 領域のいずれかに分類される必要があった。

これらの領域の明確な文書化のために、新標準の作成が決定された。2003年4月、「DEFINE.XML」規格を作成するために、ODM、ADaM、SDSの各チームのメンバーで構成されるフォーカス・グループが結成された。また、この規格の要件及び利点を記述した白書が書かれた。この規格は、ODM XML 構造及びフォーマットを用い、従来は DEFINE.PDF 文書ファイルで提出されていたデータセット、領域、及び変数の情報を適用するようにデザインされていた。新規格では標準化された構造及びフォーマットを有する機械読取可能なファイルとなるため、FDA がデータを FDA のウェアハウスにロードできるという利点があった。CRT-DDS (Case Report Tabulation Data Description Specification<sup>(12)</sup>) が公示され、HL7 に提出された。この標準は、規格の提出、HL7 メンバーのコメントの受領、改訂版の再提出という HL7 の投票サイクルを何度も通過した。( CRT-DDA 第 1.0.0 版は最終的に 2005 年 2 月に正式に認められた。 )

第 3.0 版を検討する 2 回目のパイロット試験が計画された。このパイロット試験は 2003 年末に予定された。結果は、2003 年 10 月に開催される FDA の公開会議で提示されることになった。パイロット試験には 8 社が参加し、第 2 版フォーマットのデータを提供した。1 社は旧版のデータを第 3.0 版の提出用垂直領域へとマッピングした。第 3.0 版は、データをウェアハウスにインポートするよう機能可能であると結論付けられた。また、提出用領域の作成をより明確に行えるように第 3.0 版の機能を向上させる必要があるとの結論も導かれた。

また、業界に対して提出準備プロセスに適用する標準として、第 3.0 版を推奨するのは時期尚早であるとの見解の一致がみられた。これは勧告であったにもかかわらず、第 3.0 版の適用を試みた企業が数社あった。しかし、ほとんどの企業は第 2.0 版又は第 2.1 版に準拠した文書提出を継続した ( 第 2.1 版はドラフト版として発表されていただけであったが ) 。

FDA のパイロット試験担当者、パイロット試験参加者、CDISC からのコメントのレビュー後、SDS チームは 2004 年 6 月までに 2 つの文書 ( *CDISC Submission Data Tabulation Model version 1.0 (SDTM)*<sup>(9)</sup> 及び *SDTM Implementation Guide V3.1 (I.G.)*<sup>(10)</sup> ) で構成される新版を作成していた。

パイロット試験で得られた教訓は、SDTM IG 第 3.1 版の付録として公示された。以下に抜粋を示す。「本パイロット試験で得られた第一の教訓は、不整合を減らし、これらのモデルの理解を深めるためには、ガイダンス及び規格の追加が必要である。具体的には、規格、規則をより明確に伝え、例を用いたガイダンスを追加するために、詳細な実施ガイドが必要である。また、本チームはデータセットの垂直性により、最高レベルのメタデータ

(例 define.xml を介して)を提供するための管理された特有の専門用語の重要性及び必要性が強調されることがわかった」

明確さを増すため、SDTM IG 第 3.1 版にはより多くの例が含まれていた。また、この版では「試験デザイン (Trial Design)」用領域が導入される。このような領域は、試験で用いられる複数の群について (群の構成要素及び各群が全体とどのように関連するかを定義することによって) 記述する。また、被験者がどのように検討されるのかという点についても記述する (例えば、クロスオーバー試験においてどの群を追跡しているのか等)。被験者らが計画通り試験を受けられるようにするため、これらの領域及び他の被験者データ領域が比較されることも考えられる。

2004 年の 8 月から 12 月にかけて、ADaM チームは「*Statistical Analysis Dataset Model: General Considerations Version 1.0*」<sup>(11)</sup>の 5 草案及び最終版を発表し、一般構造、メタデータ、並びに解析データセットにおいて通常みられる内容を示した。このガイダンスは、CDISC *Submission Metadata Model* に従い、また、機械読み取り可能フォーマットでの解析メタデータ提出用の機構として「Define.XML」(CRT-DDA 第 1.0 版)を参照して、SDTM 第 3.1 版の用語 (nomenclature) に基づいて作成された。

## • eCTD 規格における SDTM 第 3.1 版に対する FDA の認識

eCTD 規格は 2003 年 11 月、ステップ 5 (実現) に移行した。FDA は 2004 年 3 月 14 日、ホームページ上に eCTD に対する FDA の見解を掲載した。

2004 年 7 月、FDA は eCTD の適用に必要な eCTD ガイダンスへの補足規格である *Study Data Specifications v1.0*<sup>(13)</sup>を公示した。Study Data Specifications のこの版では、FDA に eCTD 構造で Data Tabulation データセットを提出する際に従うべき標準として CDISC SDTM 第 3.1 版が参照された。

SDTM 第 3.1 版が参照されたことで、CDISC 組織及び SDTM 標準の認知度は顕著に上昇した。FDA は SDTM 第 3.1 版を参照することにより、eCTD フォーマットに含まれる予定の試験データ集計に携わる者全てに対し、FDA が CDISC の重要性を認識していること伝えたのである。また、これにより SDTM 第 3.1 版標準が将来の文書提出用に採用されることになることにより強く業界に印象付けられた。

eCTD データ規格が、FDA が CDISC SDTM 第 3.1 版を選択したことを示したにもかかわらず、2004 年の時点では、多くの企業ではまだ eCTD フォーマットを用いて文書提出を行う準備が整っていなかった。実際、FDA の報告によると、2004 年度に CDER 及び CBER に eCTD フォーマットで提出されたのは、市販申請（NDA 及び BLA）12 件、IND2 件、添付文書提出 100 件超であった。これは、2004 年に報告された計 137 件の原本による（original）市販申請及び 81 件の市販申請書再提出と大差のない数字である。企業は 1999 年の電子提出ガイダンスを用いた申請書の提出に慣れてしまっており、eCTD の採用に向けて動き出そうとする動機が欠けているようであった。FDA は、eCTD の使用を提出用の必須フォーマットとしてまだ義務付けていなかった。企業には電子提出を行う際に、1999 年ガイダンスのフォーマット及び eCTD フォーマットという 2 つの選択枝が与えられていたのである。

他に FDA において進められたのは、FDA に臨床データを提出する際は標準化された電子フォーマットを使用する事を義務付けようとするイニシアチブであった。2003 年 9 月、FDA は官報で NPRM（Notice of Proposed Rulemaking）を公示した。この通知は、標準化された電子フォーマットによるデータ提出を義務付けるための規則改正に向けた第一段階の一環であった。NPRM は 2005 年 6 月という実効日程の提案を伴い、2004 年 12 月に再公示された。2005 年 5 月に出された官報の議題一覧の中で FDA は、実効日程を 2005 年 10 月に延長した NPRM を再公示した。2005 年 10 月、保健社会福祉省（HHS：FDA が属する省）は官報の HHS 規制計画で 2006 年の同省の優先事項を公示し、上位 7 項目の一つとして標準化された臨床データの提出を挙げた。NPRM の細目では、規則改正実施の時間枠は 2 年とされていた。

NPRM ではさらに、データレビューをより効率的にし、紙媒体のデータを手作業で FDA の電子システムに入力する場合に起こり得る誤りを少なくするデータを義務付ける理由が言及されている。より効率的なデータ処理及びレビューの他に、標準化の利益としてデータをより効率的に保管可能になることが述べられている。

また、FDA は 2005 年 5 月、改訂 eCTD *Study Data Specifications* 第 1.1 版<sup>(14)</sup>を公示した。これらの改訂規格では、臨床試験データ標準のために CDISC SDTM 第 3.1 版が引き続き参照されていたが、他の CDISC 標準も加えられていた。

集計データについては、新 eCTD データ規格は、Clinical SDTM 第 3.1 版モデルに適合するよう作成されたが、動物の毒性データ規格に適用された CDISC の SEND（Standard for Exchange of Nonclinical Data）が参照された。この標準は、2002 年に結成され、SDTM と並行して本ガイドラインを作成した CDISC の SEND チームにより作成された。SEND チームは 2004 年 12 月に最新の第 1.7.5 版<sup>(14)</sup>を、2005 年 3 月に実施ガイドをそれぞれ公表した。

文書化（データ定義ファイル）については、新 eCTD データ規格では CDISC CRT-DDS（define.xml）が、eCTD 提出においてメタデータを提示する望ましい方法として参照されている。

解析データについては、唯一公表されているガイドラインが、包括的な規格文書として用いるには具体性が十分ではないとみなされていた一般的考察文書であったため、この eCTD データ規格ではまだ CDISC は参照されなかった。

## ● 業界における標準の実践状況

1999 年ガイダンスの提出用標準が eCTD 標準に切り替わる事が発表された事に加え、臨床試験データの電子媒体での提出を義務付ける前述の規則改正が提案された事によって刺激された業界は 2005 年、CDISC SDTM 標準を採用する必要性を真剣に捉え始めた。eCTDs による提出は増加し、2005 年 9 月時点では 2003 年～2005 年の提出件数は NDA で 46 件（提出総数は 588 件）、BLA で 11 件（提出総数は 233 件）、IND で 43 件（提出総数は 234 件）であった。（2005 年度の最終的な総計は 2006 年 6 月に報告予定）

eCTD 提出の増加は、CDISC 標準の実施促進活動の高まりに平行してみられる。2003 年から 2005 年初旬にかけて、既存の社内標準を用いていた多くの企業は、標準の転換方策を立案し、提出データ作成時に CDISC SDTM データ標準へのマッピングを行った。

企業は、この方策を実行するという事は試験のデザイン時、症例報告書のデザイン時、あるいはデータ収集時に CDISC 標準が要求又は期待するデータが考慮されていない可能性があるというリスクを冒す事になるとの感を持った。これが本当であれば、CDISC 標準が要求又は期待するデータが欠失し、試験に悪影響を及ぼす可能性があった。

多くの企業は、CRF データを収集及び検証する DMS（Data Management Systems）内で「CDISC 様の（CDISC-like）」又は「CDISC に適合する（CDISC-friendly）」変数の使用を検討し始めた。これらのデータ変数は、CDISC SDTM 第 3.1 版標準のサブセットとなり、DMS 内の SDTM 第 3.1 版変数名を用いることになっていた。CDISC に適合する変数の他の例は、収集されたデータを表す固有変数であったが、データを真の SDTM 変数にするには、データにある種の公式を適用する必要があった。これらの変数は、SDMT 第 3.1 版の変数

名と類似した名称を有する可能性があったが、真の SDTM 第 3.1 版変数との明確な相違点を有する場合もあった。

例えば、SDTM 変数である「年齢 (AGE)」は、症例報告書 (Case Report Form) に記入されることがほとんどない。「生年月日 (date of birth)」及び「無作為化実施日 (randomization date)」は記入されるため、「年齢」は通常、減法により求められる。多くの企業では、このような変数の算出の多くはデータ管理担当課ではなく、生物統計プログラミング担当課が行っている。このようなことは、確実に適切なアルゴリズムが一貫して用いられ、データが適正に解析に供せられるようにするために多くの企業で行われてきた。

このような責任の分割はさらに、提出用に作られた SDTM 第 3.1 版フォーマットでデータを作成する際に、また、解析用データセットを作成するのにどのデータを原データとして用いるかという問題に関わってくる。Susan J. Kenny 及び Jack Shostak が PharmaSUG (Pharmaceutical SAS User Group) の論文<sup>(15),(16)</sup>の中で上述のプロセスへの対処法を幾つか提案している。

Shostak 氏が提案<sup>(15)</sup>した SDTM 変数を作成する際の 3 つの対処法を以下に示す。

- 1) SDTM の構築を完全に DMS 内で行う。(初期段階での作成)
- 2) SDTM の構築を完全に SAS 内で行う。(最終段階での作成)
- 3) 2 法を組み合わせた複合型の方法で SDTM の構築を行う。(初期段階+最終段階)

SDTM の実践に際し、初期の頃は多くの場合、柔軟性を欠く、あるいは企業独自の DMS 構造から SDTM 構造へのデータのマッピングが柔軟に行える最終段階での作成 (方法 2) が用いられた。また、これにより SDTM 変数は DMS 外に保存された。SDTM モデルの第 2 版から第 3.1 版への改訂が急速に行われていたため、この点が重要視されていた。しかし、現在では第 3.1 版が定着し広く採用されているため、それ程重要視されていない。

初期段階での作成 (方法 1) の最大の欠点は、DMS 内では作成されなかった追加的な変数を DMS 内で作成しなければならないという事である。このことは、これらのシステムに対する余分な労力と費用がかかることを意味している。さらに、従来は生物統計プログラミング担当課が作成していた上述の追加的な変数の結果を受け入れる事に対し、同課が難色を示す可能性がある。

複合型の対処法 (方法 3) は、最も一般的に受け入れられている方法になりつつある。この方法では、従来は DMS で収集、検証、保存が行われていた「生の」、つまり収集された

変数に対し、DMS で「CDISC に適合する」命名規則が用いられる。次に、データがエクスポートされ、通常は SAS を用いて残りの CDISC SDTM 変数及び解析データセットが生成される。

CDISC 変数の一部は、有効な計画を立てないと作成することができない。一例として、「USUBJID」の変数名を持つ「Unique Subject Identifier」用の SDTM 変数が挙げられる。この変数は、薬剤開発プログラムに参加する各個人に固有のものとなる。プログラムに参加する被験者らが 1 件の試験に参加後、後続の試験に進む場合、USUBJID を DMS で作成するために、USUBJID を一意のものにする方式は一連の試験開始前に決定する必要がある。

この変数の複合型対処法は、DMS で SUBJID 等の「CDISC に適合する」変数を使用することである。この変数を使用する事は、この被験者識別子が試験レベルでのみ一意であることを示すと思われる。この変数はエクスポートされ、SAS において SUBJID をプログラムレベルで USUBJID にマッピングするのに使用される。この USUBJID は、あらゆる解析又は提出準備の整った SDTM データセットのエクスポートに使用される。

上述の複合型対処法でもやはり、DMS の構築を行っているデータ管理担当者、あるいは SAS で作業を行う生物統計プログラマー同士の意思疎通及び合意を要する。誰が各変数の作成の責任者であるのか、CDISC に適合するどの変数が DMS から直接移されるのか、また、他の最終 SDTM 第 3.1 版の変数が作成するのにどれが用いられるのかについて事前に合意に達していなければならない。

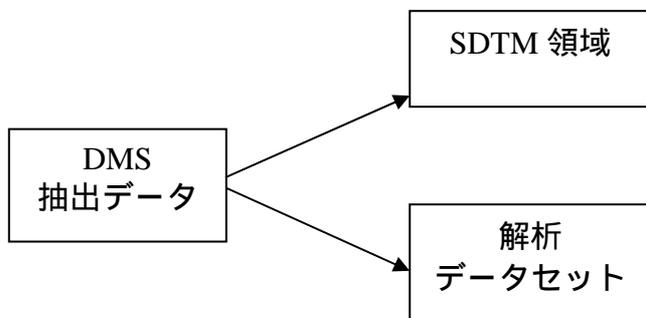
## ● 解析準備

2005 年 4 月、ADaM は Change from Baseline Analyses , Categorical Data Analyses , 及び Subject-Level Analyses 用の 3 つの規格草案を発表した。これらの解析（及びその他の解析）を準備するために、Susan Kenny は以下の 4 つの方法のいずれかを用いることを提案している<sup>(16)</sup>。

- 1) 平行法 ( Parallel Method )
- 2) 回顧的方法 ( Retrospective Method )
- 3) 線形法 ( Linear Method )
- 4) 複合法 ( Hybrid Method )

以上の方法は、DMS、解析データセット、及びSDTMデータ領域間の関係を定義するようデザインされている。

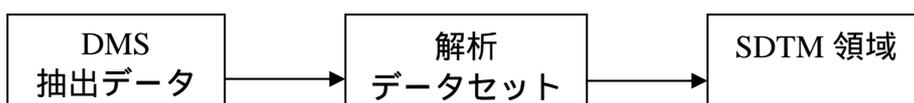
平行法（方法1）について以下に図示する。



この方法では、DMS からエクスポートされたデータが原データとして使用され、SDTM 及び解析データが作成される。しかし、これら 2 種のデータは互いから別々に生成される。これにより、作業を 2 チームに分けて行うことが可能になる（SDTM 処理チーム及び解析処理チーム）。これら 2 チームは社内に設置しても良いし、作業を外注しても良い。

この方法の最大の欠点は、解析データでは SDTM 変数が原データとして使用されない事である。SDTM データ又はデータセットのみしか受理しない FDA の統計担当者らが解析を再現しようとした場合、困難が伴うと思われる。さらに平行法では、提出される 2 種類のデータ間の一貫性を保つために、2 チーム間の密接な意思疎通及び合意が必要となる。データの不整合があると FDA の審査担当者から重大な質疑を受けることになり、承認が遅れる可能性がある。

回顧的方法（方法2）について以下に図示する。



この方法では、DMS からエクスポートされたデータが解析用の原データとして使用される。解析が完了した後、SDTM データが作成される。

最大の利点は、解析結果が試験の不成功を示し提出が行われない場合、SDTM データを生成する必要がない事である。

この方法には多くの欠点がある。平行法と同様に、FDA の統計担当者は解析用の原データが得られない。DMS が CDISC に適合していなければ、解析に使用し SDTM 領域に転送する変数は、解析用に SDTM 変数に変換する必要がある。SDTM が収集時の元データを表すように、補完された日付又は解析で行われたその他の種類のコーディングを取り消す必要がある。この方法は非常に非効率的であると思われる。

**線形法（方法 3）**について以下に図示する。



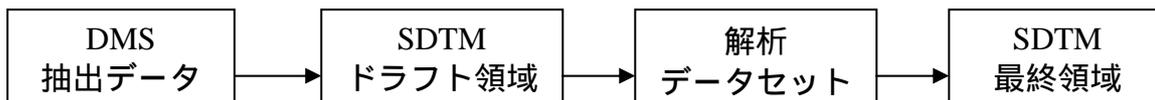
この方法では、SDTM の準備のために DMS からエクスポートされたデータを原データとして使用する。SDTM は解析用の原データとして使用される。

この方法は、最良の方法の一つであると思われる。DMS が CDISC に適合していない場合、DMS を SDTM 領域に変換するのに大きな労力を要する。SDTM データ領域が完成するまで解析が始められないので、この作業が全体的なプロセスを遅延させる可能性がある。さらに SDTM は、解析結果が肯定的な結果を示さない場合でも、あらゆる試験に適用される。

最大の利点は、FDA の審査担当者が解析用の原データを得ることができ、提出時に提供されたものと同じプログラム及びメタデータを用いて結果を再現できる事である。

この方法では、特にデータ管理又は解析の一部であっても外注される場合は、データ管理担当と生物統計担当との間に明確な意思疎通が必要である事は明白である。

**SDTM 及び解析準備の複合法（方法 4）**について以下に図示する。



この方法では、データは DMS からエクスポートされ、解析データセット用の原データとしてドラフト SDTM データが作成される。解析が完了した後、SDTM 提出領域が完成する。

この方法は、DMS が CDISC に適合していないことを前提としているようである。DMS から抽出されたデータは、必要に応じてのみ変換され、解析用原データとして適切な SDTM 領域データが作成される。解析結果により当該プログラムが提出されることが確認されると、最終 SDTM が作成される。

この方法の利点及び欠点は、線形法と非常に類似している。明らかな利点は、最終 SDTM 領域を全ての試験について作成する必要がなく、解析の結果、提出が適切であると判断されたプログラムについてのみ作成すればよい事である。

以上の 4 つの方法により、SDTM 及び解析データ準備のために業界が採用しているプロセスへの有益な洞察が得られる。さらに、SDTM 変数又は SDTM に適合した変数をデータ収集プロセスのできるだけ早い段階において適用する事の利点が示されている。

## • 次の段階

CDISC は HL7 及び FDA 等のパートナーと共に、データ消費者がデータをどのように使用するのかを見出すための取り組みを行ってきた。本文書全体を通して述べたように、FDA は受理の効率化、審査の改善、データアーカイブ又はデータウェアハウス内でのデータ再利用のために、電子データの標準化に着目している。また、CDISC は他のデータ消費者にも注目しており、CDISC のニーズを満たす標準の定義に向けたイニシアチブが推進されている。

HL7 及び CDISC は、機械読み取り可能なプロトコルを定義するため、PR (Protocol Representation) プロジェクトに取り組んできた。SDTM の試験デザイン・コンポーネントは、PR グループのサブグループでもある。WHO、米国 NCI (National Cancer Institute)、及び他の試験データ登録機関等、一部のデータ消費者が特定されている。これらの機関は、被験者候補らに試験参加により得られる可能性のある利益について情報を与えられるよう

に、試験の詳細について把握することを望んでいる。試験の実施者らは、特にまれな疾患の治療法を研究する場合、このような機関を被験者に対する「宣伝」として利用することが可能である。

PR データの他の消費者は、試験の実施及び試験データの解析を行う者であろう。試験プロトコール中の文言が複数の意味に取れる場合が多い。このようなプロトコール中の曖昧な文章は、試験の実施時に問題となり、データ解析を特に困難なものにする可能性がある。明確で一義的な文言、あるいは機械読み取り可能なプロトコールは、このような問題を回避する上で有用であると考えられる。

CDISC 及び FDA が実施中のパイロット・プロジェクトでは、実際の試験で得られたデータが用いられている。このプロジェクトの目的は、FDA の審査担当者への SDTM 第 3.1 版データセット、ADaM 解析データセット及びメタデータ(注釈付き CRF 並びに DEFINE.PDF と DEFINE.XML の双方あるいはいずれかを伴う)の提出を確立することである。これによる審査からは業界に対するフィードバックが生まれる。パイロット・チームの目的は、このようなフィードバックが将来における提出を改善する一助となるよう、白書を著して得られた所見を提示することである。

もう一つのプロジェクトは、複数の CDISC 標準の調和を図り、単一の標準に統合することである。これは複数年を要するプロジェクトで、BRIDG プロジェクトと称される HL7 及び CDISC の UML (Unified Modeling Language) モデリングにおける試みに基づいている。BRIDG プロジェクトは、臨床試験のプロトコール・デザインから試験の実施及び審査に至るまでのあらゆる業務プロセスをモデリングするものである。このようなモデルは、複数の CDISC モデルを調和し、統合するための基盤となると考えられる。

LAB 及び ODM 等、他の標準は時折アップデートされている。LAB モデルは、治験依頼者及び中央検査施設間でデータを共有する独自のデザインを有するが、ODM モデルにはさらなる可能性がある。ODM XML モデルは CRT-DDS における DEFINE.XML の基礎であり、最終的には FDA への提出におけるデータセットのフォーマットになると思われる。ソフトウェア開発の出資者らが、データ保管又はデータ移送用に ODM を使用する可能性がある。SAS、Phase Forward (ClinTrial)、Oracle Clinical 等、より多くのソフトウェア・ベンダーが「近い将来」ODM をインポート及びエクスポートすることに関して議論を行っている。

## • 結論

CDISC 標準は長年に渡って築かれてきた。しかし、業界は米国の規制当局がこのフォーマットによるデータを望むとの見解を公にするまで、CDISC 標準を受け入れず、採用しなかった。FDA がこのフォーマットによるデータを望んでいるという事に加え、間もなく他のいかなるフォーマットによるデータも受理しなくなると発表したため、業界は現在 CDISC 標準の採用に向けて急速に動いている。

業界は CDISC 標準の利点を理解しつつあり、データに関して議論しデータを共有するための共通構造について学んでいる。このような意思疎通は製薬会社及び FDA 間で行われる場合もあれば、提携企業、研究者、及び業務受託機関間で行われる場合もある。意思疎通を行うのが何者であれ、CDISC 標準は言語となり、データの収集、共有、保存、解析、報告、再利用を改善するはずである。

## •参考文献

- (1) FDA - Electronic Records; Electronic Signatures (ERES rule)
- (2) FDA - CDER/CBER - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — General Considerations
- (3) FDA - CDER - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — NDAs
- (4) FDA - CBER - Providing Regulatory Submissions to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) in Electronic Format — Biologics Marketing Applications (BLAs)
- (5) CDISC Submission Metadata Model
- (6) CDISC Submission Data Domain Model v2.0 (SDDM)
- (7) CDISC Version 3.0 Submission Data Standards - Review Version 1.0
- (8) CDISC Submission Data Domain Models Version 3.0 - Final Version 1.2
- (9) CDISC Submission Data Tabulation Model version 1.0 (SDTM)
- (10) CDISC SDTM Implementation Guide V3.1 (I.G.)
- (11) CDISC Statistical Analysis Dataset Model: General Considerations Version 1.0
- (12) CDISC Case Report Tabulation Data Description Specification (CRT-DDS) v1.0.0
- (13) FDA - eCTD - Study Data Specifications v1.0
- (14) FDA - eCTD Study Data Specifications v1.1
- (15) CDISC Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) v1.7.5
- (16) PharmSUG 2005 Paper FC01 - Implementation of the CDISC SDTM at the Duke Clinical Research Institute, Jack Shostak, Duke Clinical Research Institute (DCRI), Durham, NC

- (17) PharmaSUG 2005 Paper FC03 - Strategies for Implementing SDTM and ADaM Standards, Susan J. Kenny, Maximum Likelihood Solutions, Inc and Octagon Research Solutions, Inc., Chapel Hill, NC
- (18) Michael A. Litzsinger, SCHWARZ BIOSCIENCES, Inc., Research Triangle Park, NC

これらの参考文献の内、

FDA 関連資料は、<http://www.fda.gov/>より、

CDSIC 関連資料は、<http://www.cdisc.org//index.html> より、

また、PharmaSUG 2005 関連資料は、<http://www.pharmasug.org/>

の各 URL より入手できる。また、CDISC 関連資料は CDISC の日本グループが翻訳作業を進めており、日本版が入手可能である。

## • 謝辞

Wayne Kubick - Lincoln Technologies

Gary Walker – Quintiles

本報告は、Quintiles の Kansas および RTP (North Carolina)の CDISC に関する Task Force( Gary Walker がリーダー ) チームにより作成された。(文責：松岡 淨(Quintiles Transnational Japan K.K.))

## **Current Status and Future Perspectives for Systemization of Clinical Study related the issues of CDISC in USA and other**

### **ABSTRACT**

The term "the CDISC standard" has been used incorrectly for a few years. The more accurate term would be "the CDISC standards" as there are a number of standards which the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) has developed since its start in the late 1990's. Some of these standards have been adopted by the FDA as their current "specification" for the submission of clinical study tabulation data. These data are required in support of marketing applications submitted to the FDA. Some of these standards have been adopted by the bio-pharmaceutical industry (drug sponsors, partners, contracted services, etc.) as a direct result of the FDA publishing their specifications. Other CDISC standards involve the operational use of data not directly related to FDA submissions. In addition to this regulatory demand, industry is beginning to see the benefits of standardizing data content and format. This paper will describe how the industry got to this place, where it currently is and where it appears to be going in relationship to the CDISC standards.

### **INTRODUCTION**

"The CDISC standard" has been used by many people to generally refer to the collection of individual CDISC standards which have been developed by the past few years by the members of working teams of the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) or to refer to the most visible standard, the Study Data Tabulation Model (SDTM). These teams of individuals brought together members of the US FDA, pharmaceutical and biotechnology company employees, technology company employees, Clinical Research Organization (CRO) employees and other industry consultants and experts. The resulting standards represent a variety of uses of data collected, shared, stored, analyzed and reported from clinical trials in addition to non-clinical (animal) trials. CDISC has, as its one of its goals, to unify these individual standards and promote their use at all of stages of the clinical trial data where data management exists and afterward, in the analysis and reporting of these data.

As these standards have published, they were adopted by industry at varying speeds depending on many factors. Some of these factors included companies' comfort with existing internal systems and company standards which had taken years to develop. In addition to the reluctance to change internally, the standards continued to evolve and were enhanced with new versions. There was concern by early adopters that the newer versions would not be "backwards compatible" with older versions. These and other factors which will be explored in this paper caused the adoption of the standards to move forward in a less-than constant pace.

Without a motivating external need to adopt the CDISC standards their adoption might still be in its infancy. It took active participation by the FDA, in addition to the influence of internal FDA initiatives, to help motivate to industry in adopting these standards. This paper will look at some of these external factors and FDA initiatives and relate these events to how they influenced the standards, as well as influencing those adopting the standards.

Finally, various methods for adopting these standards will be mentioned throughout the paper. There will be discussion of the advantages and disadvantages to each approach.

### FDA FIRST ELECTRONIC DATA SPECIFICATIONS AND GUIDANCE: A STRONG INDUSTRY MOTIVATOR

For many years, individual companies within the bio-pharmaceutical industry have had few incentives to standardize with other companies. Many decision makers within these companies believed that their methods for collecting, working with and reporting data to the FDA were as good as, or better than, any other company's methods (although some reviewers at the FDA may have disagreed).

Throughout the 1990's the FDA received data via a variety of proprietary computer hardware and software systems. These were delivered to the FDA reviewers in support of the official paper marketing applications, particularly for New Drug Applications (NDAs). These proprietary systems created two important problems for the FDA.

First, each of these systems were different, often times even if they were provided by the same drug sponsor. This meant that the training of the reviewers and the support of these systems were left in the hands of the drug sponsors.

Second, it meant that, if these systems and the data contained within them, were used in place of the official paper copy of the tabulation data, the NDA review results might have been different than if the paper copy were used. While there is no evidence that these systems contained different data than what was submitted in paper, it remained a risk that the two MIGHT be different. Since the official paper copy of the study tabulation data was often not the copy which was being used to come to a conclusion about the meaning of the data the FDA was very concerned about this risk.

In 1997, the FDA published a new regulation, the *Electronic Records; Electronic Signatures* rule. This rule became very important as it allowed the FDA to officially accept documents and data in an electronic format without needing to have an accompanying paper copy as the "official copy."

Within a year of that rule's release, the FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) the FDA Center for Biologics Evaluation and Review (CBER) each published draft guidance documents which shared with industry the FDA's ideas about how electronic documents and data were going to be accepted and archived. These draft documents described the format and structure of the files and folders within an electronic-only NDA or BLA (Biologics Licensing Application). These documents suggested Adobe PDF files and SAS XPT or "transport files" as the recommended file types for submitted tabulation data and the documentation which supported these datasets. These file types were recommended because they were non-proprietary or "open" standards which fulfilled the FDA's mandate to support these types of standards over proprietary standards which might financially benefit a single owner of the standard.

In 1999, the two FDA Centers published a shared guidance document *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — General Considerations* which described the types of files, PDF and XPT and left the specifics about the file organization and naming to other guidance to be provided by the individual Centers.

At the same time, CDER published its pivotal 1999 guidance *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — NDAs* which described the structure of the files in an electronic NDA. Within this document they described the Case Report Tabulation (CRT) data section in some detail.

Included in these details of the CRT section were three types of files. First was a Case Report Form (CRF) file named BLANKCRF.PDF which was to be annotated to describe the data collection points for the raw data. Second, a PDF file called DEFINE.PDF which contained a list of the datasets being submitted and tables for each dataset, describing details about them. These details included such things as the variable names, description, type of data, codes and decodes used, and "comments" for other important information about the data. And finally, the CDER described the datasets, with some important considerations for industry to use when creating the datasets.

Within the appendix to the CDER guidance there were examples of 12 safety-related "domains" or datasets which contained similar types of data, such as the "demographics" domain or the "adverse events" domain.

By the end of 1999, CBER published its guidance for submitted electronic BLAs *Providing Regulatory Submissions to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) in Electronic Format — Biologics Marketing Applications*, which was very similar to the CDER guidance.

After publishing these guidance documents, the FDA told industry that they would no longer accept proprietary systems in support of NDAs or BLAs and that industry MUST submit electronically following these guidelines.

## INDUSTRY'S RESPONSE TO THE FIRST GUIDANCE "STANDARDS"

Industry was now forced to give up the proprietary electronic systems and moved forward into this new reality of PDF documentation and XPT datasets in FDA's loosely defined "domains."

At the same time as the FDA was creating these guidance documents, some in industry were also thinking about standards.

In 1997 a group of individuals in industry came together at a meeting to discuss standards for sharing data within industry. These discussions were concerned with operational standards. They started looking at Operational Management Group (OMG) and a Industry-standards Glossaries. By 1998 they formed a Drug Information Association (DIA) Special Interest Area Committees (SIAC). This was the pre-cursor to the CDISC organization as we know it today.

This group was originally organized into two working teams; one for Modeling and one for Nomenclature. After splitting from the DIA, these two teams soon became five teams. The Nomenclature group later became the Glossary (or Terminology) team. The Modeling group was later split into four groups: the Submission Data Standards (SDS) team, the Analysis Data Model (ADaM) team, the Operational Data Management (ODM) team and a Laboratory Data (LAB) team.

Early CDISC meetings discussed alternative approaches toward defining standards, and a glossary group was established to define critical terminology relevant to clinical research, but little definitive progress was made toward defining actual data standards.

The first version of the CDISC Submission Metadata Model was presented at the DIA annual in 1999. They suggested that, while the FDA's 1999 guidance provided much detail about the document portion of a submission, it did not provide sufficiently detailed instructions for how to organize this data component. It only provided a requirement that data be submitted in a standard technical format, the open SAS V5 transport file format. It did, however, establish a precedent for submitting a PDF file (DEFINE.PDF) that would describe the contents and structure of the clinical data; i.e. its metadata. This presentation suggested providing more detail on how to provide this metadata.

By April of 2000, David Christiansen and Wayne Kubick had published version 1.1 of the CDISC Submission Metadata Model. This model, and its revised version (v2), became the basis for, and fundamental approach to, "establishing meaningful standards applicable to data submitted for FDA review." The metadata document describes the metadata or "data about the data" to describe

the data in the XPT domain files and place each variable within the context of the whole.

The authors of the metadata model soon established a team consisting of volunteers from several pharmaceutical companies to develop domain models that would show how to apply the metadata model concepts to specific datasets, a team that was soon joined by representatives from the FDA. This became the first CDISC data modeling team, the Submission Data Standards (SDS) team.

This metadata model was later supplemented by a collection of PDF files representing spreadsheets of metadata describing each CRT safety data domain. It also was accompanied by a PDF guide to formatting the descriptive spreadsheets for presenting these metadata. These spreadsheets also had CDISC notes describing "best practices" or comments about how each variable should be used. There was also a "CDISC Core Variable" designation assigned for each variable to define whether or not each variable should always be reported.

The value of this version was that it provided examples of "standard" domains with examples of metadata. It also clearly defined which variables should be in specific domains and which were not required for all submissions.

As this version provided clear examples of organizing the data for submission, some companies used this as a basis for submitting their data for NDAs. Unfortunately, the CDISC organization was very small at this time and very few companies new about this standardization initiative.

#### OTHER CDISC TEAMS: ODM, ADaM and LABS

The initial success of the metadata model and the SDS team attracted the interest of others who were more interested in standards that would support the data collection process as well as submissions. This soon resulted in the creation of the Operational Data Modeling (ODM) Team.

The ODM team was created in 1999 when CDISC invited a group of vendors of Clinical Data Management (CDM) systems to a meeting to discuss the possibility of creating a new standard for interchanging clinical data collected during trials. Over the summer, two separate CDM vendors approached CDISC in the hope that CDISC would consider supporting their proprietary data models as an industry standard.

The two companies, Phase Forward and PHT, Inc. had both developed models that would ideally be used for moving data from any data collection system to a Clinical Trial Sponsor's central database, and they looked to CDISC as the best hope for getting such a standard adopted by industry. Both models were based on use of the Extensible Markup Language (XML), a new technical standard for

representing data and documents in a structured matter that was rapidly developing support among technology vendors, especially for e-Commerce.

Since a chief operating principle of CDISC was to be vendor-neutral, the CDISC steering committee members instead invited both companies to join a new team that would also include other vendors, CROs and the companies that had developed the two largest CDM software packages: Clintrial and Oracle Clinical.

With work on two models proceeding simultaneously to address two separate needs within the agency (review and archiving), CDISC participants began to look at the world of clinical research as consisting of three distinct types of data, **Data Sources**, where the data was created, **Operational Data** where the data was collected, reviewed for consistency and managed to an acceptable standard of quality, and **Submission Data**, which is normally extracted from the operational data and sent to a regulatory agency.

Since the rules for submission data were set by the FDA, and these rules were felt as not being sufficient to meet the needs of data collection, CDISC believed it had to develop standards or models in two areas: Operational models to transfer data from the point of origination to a Sponsor's internal database, and Submissions models to transfer data from the sponsor to the FDA

In 2000, CDISC became formally established as a non-profit organization, and began to seriously ramp up its efforts to advance the movement to define industry-wide data standards.

Soon work was initiated on two new modeling teams: the LAB team to define Clinical Laboratory operational data interchange standards, and the Analysis Data Modeling team (ADaM) to define standard submission models for analyzing clinical data.

#### THE FDA MOVES FORWARD: THE PATIENT PROFILE VIEWER "CRADA"

In early 2001, the FDA had a public meeting to display an internally developed an electronic Investigational New Drug (IND) application viewer called CTOC (Cumulative Table of Contents) viewer. While this viewer demonstrated potential, the FDA decided that it should not be developing software.

About this time, the FDA started to more regularly use a process called a "CRADA" or Cooperative Research and Development Agreement." The CRADA is an agreement to work with software developers and technology providers to create useful software which the FDA might use. The advantage for the software developer is that they would retain the license, copyrights and own the intellectual property rights to the software. The developer could then sell copies of the software to interested parties such as bio-pharmaceutical sponsors or other partners.

One of these CRADA developments was the Patient Profile Viewer (PPV). In December 2001, the FDA published a notice that they were looking for a CRADA partner to create a PPV. This software was to be developed to generate and view patient profiles directly from CRT datasets. The FDA selected PPD Informatics to develop a module for its commercially available software "CrossGraphs".

This module was designed to open a collection of domain-structured datasets and convert the data (organized in a tabular format) a "patient profile" view. The patient profile views are defined by the FDA as "displays of study data of various modalities (e.g. from multiple domains) collected for an individual subject and organized by time." This organization provides a clear presentation of relationships between various events which are occurring in different domains at the same time or sequentially. An example of this might be if the patient was administered study drug (described in the "EXPOSURE" domain) and short time later displayed and adverse event (described in the "AE" domain).

In order for this tool to work successfully, the FDA stated that the use of standardized datasets and metadata would be needed as input to the tool. Standardized dataset and metadata would reduce the amount of preparation required by the reviewer to generate the patient profile and would eliminate the need for applicants to submit patient profiles in PDF. Patient profiles in PDF, while not always needed, could be requested by some FDA review divisions.

#### CDISC RESPONSE TO THE PPV: SDTM VERSION 2.0

The CDISC SDS team was aware of the FDA CRADA for the Patient Profile Viewer because there were FDA representatives on the SDS team. In order for the PPV to work correctly the data needed to be structured in a consistent manner.

By November 2001, Version 2.0 of the Submission Metadata Model was published to enhance the earlier version. In December 2001 an accompanying CDISC *Submission Data Domain Model v2.0* (SDDM) was published. This document put all of the example domain spreadsheets into one PDF document. It also added a list of assumptions and provided more information about which data was to be expected as well as other clarifications and enhancements.

The most significant difference in version 2.0 was that it introduced the option for sponsors to submit "vertical" or "more-normalized" datasets for the domains of "ECG" and "Vital Signs". The normalization of these domains would provide the FDA the ability to "pilot new database and data-viewing technologies." They would also provide greater flexibility in terms of data storage, retrieval and merging with other data for review.

The vertical models' development also led to some improvements in the horizontal or less-normalized versions of the ECG and Vital Signs domains. This version also introduced standardized LOINC (Logical Observations, Identifiers, Names and Codes) codes for LAB, ECG and Vital sign measurements. At about this time, during the peak of the late 1990-2000 market, there were a number of larger pharmaceutical companies which started partnering with smaller start-up companies or bio-technology companies to develop drugs and bring them to market. Another trend was that smaller companies became the targets (or initiators) of takeovers and mergers. These partnerships and mergers demonstrated that industry standards could be beneficial, but few companies had yet to implement the CDISC standards.

With version 2.0 of the SDDM industry started looking at it more favorably and many CDISC sponsor companies started putting the standard in place within their submission preparation processes. Some companies even started implementing it with their Global Data Integration Databases (often in SAS). These database are also referred to as Submission DBs, Analysis DBs, Integration DBs, Global Integration and Analysis Databases (GIADB), or just the "Data Warehouse."

In 2002, after the FDA entered into the CRADA agreement to develop its Patient Profile Viewer the FDA realized that it needed to have sponsors submit the data in a standardized structure which would be compatible with the viewer. The CRADA project published a set of PPP (Patient Profile Pilot) specifications for submitting data. The FDA invited members of the CDISC SDS team to submit data following the PPP specification to test the Patient Profile Viewer. It also would determine the compatibility between the SDDM v2.0 standard and the PPP specification.

During the summer of 2002, the CDISC SDS team was reviewing comments from the release of v2.0 for a release of v2.1 of the SDDM and started considering what needed to be accomplished with the next version. The SDS team was looking at new domains, extending the use of codes and increasing the existing domains' compatibility with the ODM message format standard for that had been published. They were also looking at possibly modifying the SDDM standard to make it more compatible with the PPP specifications. It was decided that the CDISC SDDM standards should incorporate the Patient Profile Pilot feedback in its next version.

The team also was looking at a broader CDISC initiative to start publishing their standards through the Health-Level 7 (HL7) organization as it was a member of the American National Standards Institute (ANSI), the US national standards setting organization. HL7 was developed to standardize data within the area of health care and medical provider reimbursements.

During an August face-to-face meeting of the SDS team the FDA representatives to the SDS team brought to the team the FDA plan to publish the Patient Profile Viewer Specifications as a data standard. The FDA proposed publishing the specification through the Health-Level 7 (HL7) organization, as it was a member of the American National Standards Institute (ANSI), the US national standards setting organization. HL7 was developed to standardize data within the area of health care and medical provider reimbursements. There was some justifiable concern that this could produce parallel or competing standards for the same objective.

There was also another set of needs of the FDA expressed to the SDS team during this meeting. The FDA was planning on a data warehouse to store all of the standardized data that was submitted. The hope was that this warehouse would allow the FDA to create software which could "mine" for data, particularly data which would indicate safety concerns. The expected advantage to the FDA data warehouse would be that it would allow the FDA to pool data for similar drugs or classes of drugs and then analyze this larger pool of data.

It was agreed at the meeting that the most pressing concern was correcting issues with v2.0 and publishing v2.1 by the end of October. Communications after the meeting made it clear that the FDA wanted to have a CRT standard which would be published by HL7 and made as a "normative" standard. This would allow the FDA to refer to "the standard" and not have to publish the PPV specifications as a standard.

The CDISC SDS team realized that the FDA was going to pursue having an HL7 standard so, after publishing the corrections in v2.1 (as draft and not for implementation) they embarked on then next version v3.0. The team realized, however, that many in industry were adopting v2.0 and v2.1 and there would be reluctance from industry to adopting a version which was expected to be quite different.

The LAB team, at this point published their version 1.0.0 of the LAB standards which described what data should be transmitted from central labs. It also provided an XML message standard for organizing these LAB messages.

The FDA was also pursuing a CRADA partner to create software for safety analysis, a data warehouse structure and for a data validation tool.

By March of 2003, the SDS team had created a new document *Version 3.0 Submission Data Standards - Review Version 1.0* which contained an introduction, the General Study Data Information Model and the CDISC Submission Domain Model. There were many changes from v2 to v3, but the goal was to provide compatibility for those in industry who had adopted SDDM v2.0. This was the review version for the HL7 organization to read and comment

upon prior to a final version which would be balloted and deemed the official normative standard.

After the HL7 members provided comments and changes were made to address important comments, the SDS team arrived at the wording for the CDISC *Submission Data Domain Models Version 3.0 - Final Version 1.2* which was balloted and approved by HL7 as the normative standard.

One of the exceptions to the compatibility was that horizontal (or non-normalized) domains in the SDDM v2 would NOT be able to be created in v3.0. This was because one of the most important goals of the standard was to provide a standard which would allow the FDA to use standard tools to convert the data from its CRT (vertical or normalized) presentation to a "listing" or horizontal presentation. While tools could be created that would convert the data from non-normalized to normalized, it would be more difficult and complicated. It was decided that it would be better to standardize on submitting normalized data.

Another advantage to normalized data was that it would be easier to validate for compliance to the standard and to import these data into a data warehouse.

Another aspect of the v3 standard was that it provided guidance for creating data in domains other than the safety domains originally described in v1 and v2. The standard opened the domains to all types of data. In order to provide some organization, the domains were classified as "findings," "interventions," "events," or "special purpose." The "special purpose" domains were clearly defined within the standard so new domains would have to be placed into one of the three remaining classifications.

In order to provide clear documentation for these domains, it was decided that a new standard should be created. In April 2003, a focus group was formed from members of the ODM team, the ADaM team and the SDS team to create a "DEFINE.XML" specification. A white paper was written to describe the requirements for this specification and its advantages. This specification was designed to use the ODM XML structure and formatting and apply the dataset, domain and variable information which would have traditionally been submitted in the DEFINE.PDF documentation file. This would provide an advantage to the FDA for loading data into their warehouse, as this would be a machine-readable file with standardized structure and formatting. The Case Report Tabulation Data Description Specification (CRT-DDS) was published and submitted to HL7. This standard went through many HL7 ballot cycles composed of submitting the specification, receiving HL7 member comments and re-submitting revisions. (The CRT-DDA v1.0.0 finally became official in February 2005.)

A second pilot was organized to test the v3.0 standard. This pilot would take place later in 2003. The results would be presented at an FDA public meeting in early October 2003. Eight companies participated in this pilot providing data in

version 2 format. One company mapped the legacy data into a V3.0 vertical submission. It was concluded that v3.0 could function to import data into a data warehouse. It was also concluded that v3.0 needed to be enhanced to provide greater clarity for those creating submission domains.

It was also agreed that this standard was not ready to be proposed to industry as one which they should implement into their submission preparation process. Even though this was the recommendation, a few companies did try to implement v3.0. Most companies, however, kept producing submissions compliant to v2.0 or v2.1 (even though v2.1 was only published as a draft version).

By June 2004, after reviewing the comments from the FDA pilot, pilot participant and the CDISC community, the SDS team had created a new version composed of two documents: the *CDISC Submission Data Tabulation Model version 1.0* (SDTM) and the *SDTM Implementation Guide V3.1* (I.G.).

The lessons learned from the pilot were published as a section of the appendix of the SDTM IG v3.1. It states "the number one learning from this pilot was that additional guidance and specifications are needed in order to reduce inconsistencies and increase comprehension of the models. Specifically, a detailed implementation guide is necessary to more clearly communicate the specifications, the rules, as well as to provide additional guidance through examples. Also, the team learned that the vertical nature of the datasets highlights the importance of and the need for specific controlled terminology and to be able to provide record level metadata (e.g., via define.xml)."

To provide more clarity the SDTM IG v3.1 included many more examples. This version also introduces domains for "Trial Design." These domains describe the arms of a trial (by defining the components of the arms and how they relate to the whole). They also describe how a subject is expected to be studied (such as which arm they are following in a cross-over study). These domains, and other subject-data domains may be compared to see that the subjects went through the trial as expected.

From August to December 2004, the ADaM team published 5 drafts and the final *Statistical Analysis Dataset Model: General Considerations Version 1.0* to describe the general structure, metadata and content typically found in Analysis Datasets. This guidance was built on the nomenclature of the SDTM v3.1, conformed to the *CDISC Submission Metadata Model* and referenced the "Define.XML" (CRT-DDA v1.0) as a mechanism for submitting analysis metadata in a machine-readable format.

## THE FDA RECOGNIZES SDTM V3.1 IN ITS ECTD SPECIFICATIONS

The eCTD specification moved to step 5 (implementation) in November 2003. The FDA posted its interpretation of the eCTD guidance to its web site March 14, 2004.

In July 2004, the FDA published a *Study Data Specifications v1.0* which was a supplemental specification to its eCTD guidance for implementing the eCTD. This version of the Study Data Specifications referenced the CDISC SDTM v3.1 as the standard that should be followed when submitting Data Tabulation datasets to the FDA with in eCTD structured submission.

This reference added significant visibility to the CDISC organization as well as to the SDTM standard. By this one reference, the FDA told all of those working with study tabulation data which was going to be included in an eCTD format that the FDA felt CDISC was important. This reference also placed greater emphasis to industry that the SDTM v3.1 standard was to be adopted for future submissions.

Even though this eCTD data specification cited the FDA's preference for CDISC SDTM v3.1, in 2004 many companies were not yet ready to submit using the eCTD format. In fact, the FDA reported that in Fiscal Year 2004, 12 marketing applications (NDAs and BLAs), 2 INDs and more than 100 supporting submissions were received by CDER and CBER in the eCTD format. This is comparable to the totals of 137 original marketing applications and 81 re-submitted marketing applications reported in 2004. It appeared that companies had become comfortable with submitting applications using the 1999 electronic submission guidance and did not have much incentive to move forward toward eCTD. The FDA did not yet mandate that the eCTD be used as the required format for submissions. Companies were given the choice when submitting electronically to choose between the 1999 guidance format and the eCTD format.

Another development at the FDA was an initiative to require that clinical data that was to be submitted to the FDA be submitted in a standardized electronic format. In September 2003, the FDA published a Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) in the Federal Register. This notice was one of the first steps in changing the regulations to require that data be submitted in a standardized electronic format. This NPRM was re-published in December 2004 with a proposed action date of June 2005. In May 2005 the FDA published its Federal Register, Unified Agenda it re-published the NPRM with an extended date of October 2005. In October 2005, in the Federal Register - Department of Health and Human Services (HHS) - Regulatory Plan, the HHS (the government department where the FDA resides) published its priorities for the year 2006 and cited the Submission of Standardized Clinical Data as one of its top seven priorities. The detail of the Notice of Proposed Rulemaking cited a timeframe of two years for implementing the rule change.

This notice also cites reasons for requiring data as making the review of the data more efficient and less prone to error which might happen if paper-supplied data were transcribed by hand to an electronic system within the FDA. Besides more efficient processing and review of data, the ability to archive the data more efficiently was cited as a benefit to this standardization.

Also in March 2005 the FDA published revised eCTD *Study Data Specifications v1.1*. These revised specifications continued to reference the CDISC SDTM v3.1 for Clinical trial data standards but added other CDISC standards.

In the area of tabulation data, the new eCTD data specification referenced the CDISC Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) which had been developed to conform to the Clinical SDTM v3.1 model but applied to specifics of animal toxicology data. This standard had been developed from the CDISC SEND team which had formed in 2002 and had developed this guidance in parallel to the SDTM developments. The SEND team had published its latest version 1.7.5 in December 2004 and an implementation guide in March 2005.

In the area of documentation (data definition file), the new eCTD data specification referenced the CDISC CRT-DDS (define.xml) as the preferred method of providing this metadata within an eCTD submission.

In the area of analysis data, this eCTD data specification did not yet reference CDISC as the only published guidance was the general consideration document which was seen as not specific enough to use as a comprehensive specifications document.

## HOW IS INDUSTRY IS IMPLEMENTING THE STANDARDS

This proposed rule change to require the submission of clinical trial data electronically, in addition to public announcements that the eCTD standards would be replacing the 1999 guidance standard for submissions, motivated industry in 2005 to start taking seriously the need to adopt the CDISC SDTM standard. In September 2005, the number of eCTDs had risen in such a way that the totals from 2003-2005 had increased to 46 unique NDAs (totaling 588 submissions), 11 unique BLAs (totaling 233 submissions) and 43 INDs (totaling 234 submissions). (The final totals for fiscal year 2005 will be reported in June 2006.)

The increase in eCTD submissions is paralleled by an increasing the activity in implementing the CDISC standards. From 2003 through early 2005, many companies were planning conversion strategies which used their legacy internal standards and then applied a mapping to the CDISC SDTM data standard when preparing the data for submission.

Companies found that this strategy ran a risk that CDISC required or expected data may not have been considered when designing the study, designing the case report for or collecting the data. If this was the case, data might be missing which the standard designated as being required or expected, which might reflect poorly on the study.

Many companies are starting to look at implementing "CDISC-like" or "CDISC-friendly" variables within the Data Management Systems (DMS) which collect and verify CRF data. These data variables would be a subset of the CDISC SDTM v3.1 standard and would use the SDTM v3.1 variable names within the DMS. Other examples of CDISC-friendly variables would be unique variables which represent collected data, but the data would need to have some formula applied to the data to arrive at the true SDTM variable. These variables may have names which are similar to the SDTM V3.1 variable names but might have some distinct difference to differentiate them from true SDTM V3.1 variables.

For instance, the SDTM variable of "AGE" is rarely collected on the Case Report Form. More typically, the "date of birth" and "randomization date" are collected and the "AGE" is derived by subtraction. In many companies, many of these derivations are performed by the biostatistical programming departments rather than in the data management department. It has been done this way in many companies to make certain that the appropriate algorithm is used consistently and that the data is then applied appropriately to analyses.

This division of responsibility also has implications for when the data is prepared into a submission-ready SDTM V3.1 format and what data is used for the source data for preparing the Analysis datasets. A few approaches to this process have been suggested by Susan J. Kenny and Jack Shostak in Pharmaceutical SAS User Group (PharmaSUG) papers and are being used by companies.

Three approaches to creating SDTM variables have been described by Mr. Shostak. These are as follows:

- 1) Build the SDTM entirely in the DMS (front-end preparation)
- 2) Build the SDTM entirely in SAS (back-end preparation)
- 3) Build the SDTM using a combined, hybrid approach (front end + back end)

Many early efforts at implementing SDTM were done using back-end preparation (method 2) as it used the flexibility of SAS to map data from more rigid or proprietary DMS structures to the SDTM structures. This also kept the SDTM variables out of the DMS. This was seen as important as the SDTM model was being revised rapidly from version 2 through version 3.1 but is now seen as less important as version 3.1 has stabilized and is being broadly adopted.

The biggest disadvantage of the front-end preparation (method 1) is that it requires extra variables to be created within the DMS which have not traditionally

been created there. This means extra work and extra overhead for these systems. In addition, the biostatistical programming departments may be reluctant to accept the results of these extra variables which they have traditionally prepared.

The the hybrid approach (method 3) is becoming the most generally accepted approach. This approach uses "CDISC-friendly" naming conventions within the DMS for "raw" or collected variables which would traditionally be collected, verified and stored there. The data is then exported and SAS is typically used to generate the rest of the CDISC SDTM variables as well as analysis datasets.

Some CDISC variables cannot be created within a DMS without significant planning. An example of this would be the SDTM variable for the "Unique Subject Identifier" which has the variable name of "USUBJID". This variable is to be unique for each person within the drug program. In the case where the program has subjects who proceed from one study into follow-on studies, a scheme for making the USUBJID unique would have to be determined before the studies in order to be created in the DMS.

A hybrid approach to this variable is to use a "CDISC-Friendly" variable such as SUBJID within the DMS. The use of this variable would indicate that this subject identifier is unique only at the study level. This variable would then be used exported, and within SAS, be used to map a SUBJID to a USUBJID at the program level. This USBUJID would then be used in any analysis or exporting of submission-ready SDTM datasets.

This hybrid approach still requires communications and agreement between those in data management who are building the DMS and the biostatistical programmers working in SAS. Agreement must be reached in advance on who is responsible for creating each variable and which CDISC-friendly variables are passed directly from the DMS and which are to be used for creating other, final SDTM v3.1 variables.

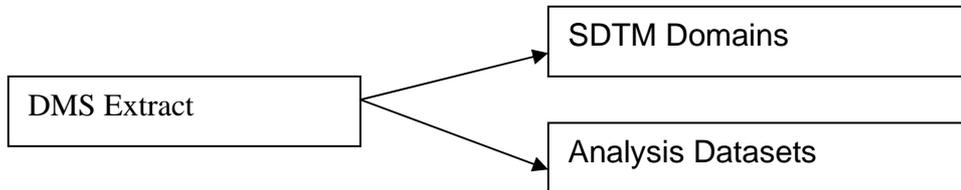
## ANALYSIS PREPARATION

In April 2005, the ADaM team released three draft specifications for submitting Change from Baseline Analyses, Categorical Data Analyses and Subject-Level Analyses. In order to prepare these (and other) analyses, Susan Kenny has suggested that one of four approaches might be used. The four methods are:

- 1) Parallel Method
- 2) Retrospective Method
- 3) Linear Method
- 4) Hybrid Method

These approaches or methods are designed to define the relationship between the DMS, the Analysis datasets and the SDTM data domains.

The Parallel approach (method 1) is described by the diagram below:



This method uses the data exported from the DMS as the source data for creating SDTM data as well as for the Analysis data, but the two are generated separate from one another. This may allow for two different teams to do the work (one for the SDTM processing and a second for the Analysis processing). These teams may be in-house teams or the work may be outsourced.

The most significant disadvantage to this method is that the Analysis data does not use the SDTM variables as source data. FDA statisticians, who receive only the SDTM data and the analysis datasets, may have difficulty in reproducing the analyses should they want to do so. In addition this parallel approach requires a high degree of agreement and communications between the two teams to maintain consistency between the two types of data being submitted. Inconsistencies may lead to significant questions by the FDA reviewers which would delay an approval.

The Retrospective approach (method 2) is described by the diagram below:



This method uses the data exported from the DMS as the source data for the analysis. The SDTM data would then be created after the analyses are complete.

The most significant advantage is that, if the analyses indicate failure and a submission does not occur, there is no need to generate the SDTM data.

There are many disadvantages to this approach. Like the parallel approach, the FDA statistician would not have the source data for the analyses. If the DMS is not CDISC friendly, variables which would be used in the analyses and pushed forward into the SDTM domains would need to be converted to SDTM variables for the analyses. Imputed dates or other types of coding performed in the analyses would need to be undone for the SDTM to represent the original data as it was collected. This method appears to be very inefficient.

The Linear approach (method 3) is described by the diagram below:



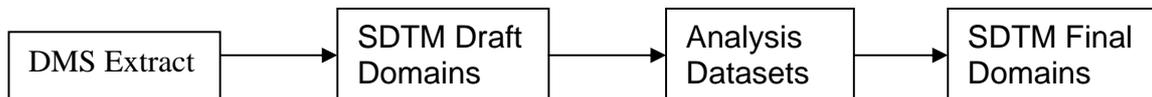
This method uses the data exported from the DMS as the source data for the SDTM preparation. The SDTM data would then be used as the source data for the analyses.

This method appears to be one of the best approaches. If the DMS is not CDISC Friendly, then there may be much effort required to convert the DMS to SDTM domains. This step may slow down the overall process as the Analyses may not begin until the SDTM data domains are completed. In addition, the SDTM are done for all studies even if the analyses do not show a positive result.

The biggest advantage is that the FDA reviewers have the source data for the analyses and may recreate the results using the same programs and metadata as provided with the submission.

This method does show a need for clear communications between data management and biostatistics, particularly if any part of the data management or analysis is outsourced.

The Hybrid approach to SDTM and Analysis preparation (method 4) is described by the diagram below:



This method exports the data from the DMS and creates draft SDTM data as the source data for the Analysis datasets. The SDTM submission domains are then finalized after the Analyses are complete.

This appears to assume that the DMS is not CDISC friendly. DMS extracted data would be converted, only as necessary, to create SDTM domain data sufficient as source for the analyses. If the analyses confirm that the program is to go to submission, then the final SDTM domains are created.

The advantages and disadvantages of this approach are very similar to the linear approach. The distinct advantage is that the final SDTM domains would not need to be created for every study: only those programs where the analyses deem it appropriate for submission.

These four methods provide some valuable insight into the processes employed by the industry in preparing SDTM and analysis data. In addition it points out advantages for adopting SDTM or SDTM friendly variables as early in the data collection process as is feasible.

## NEXT STEPS

CDISC has been working with partners such as HL7 and the FDA to discover how data consumers use the data. As stated throughout this paper, the FDA is looking at standardized electronic data for more efficient receipt, better review and re-use within a data archive or data warehouse. Other data consumers are also being looked at by CDISC and initiatives have been moving forward to define standards which meet their needs.

HL7 and CDISC have been working on a Protocol Representation (PR) project to define a machine-readable protocol. The Trial Design component of the SDTM is also a sub-group of this PR group. Some consumers of the PR data have been identified, such as the WHO, the U.S. National Cancer Institute (NCI) and other trial registries. These registries would like to be made aware of details of studies so they may inform possible trial candidates of the potential benefits of their enrolment. Those conducting the trials may use these registries to "advertise" for subjects, especially when researching treatment for rare conditions.

Other consumers of PR data would be those who are conducting the trial and analyzing the data from the trial. In many cases the trial protocols are worded in ways which may be interpreted in multiple ways. These ambiguous protocol texts can be problematic when conducting the trial and particularly difficult to analyze their data. Clear, un-ambiguous wording or a machine-readable protocol could help in avoiding these issues.

Another pilot project that CDISC and FDA are currently conducting involves the use of data from a real study. The pilot's purpose is to create a submission of SDTM v3.1 datasets, ADaM analysis datasets and metadata (with an annotated CRF and either a DEFINE.PDF and/or a DEFINE.XML) to submit to FDA reviewers. This review will generate feedback for industry. The pilot team's intent is to write a white paper and present their findings to industry so that the feedback can help others create better submissions in the future.

Another project is to harmonize the CDISC standards into a single unified standard. This is a multi-year project which is based upon an HL7 and CDISC UML modeling effort called the BRIDG project. The BRIDG project is to model all of the functional processes involved in clinical trials from protocol design through study conduct and review. This model will be the basis for harmonizing the CDISC models and unifying them.

Other standards such as LAB and ODM are being updated occasionally. While the LAB model is uniquely designed to share data between sponsors and central labs, the ODM model has more potential. The ODM XML model is the basis of the DEFINE.XML in the CRT-DDS and may eventually become the format for datasets in FDA submissions. The potential exist for software sponsors to use ODM for data archives or data transfers. More software vendors such as SAS, Phase Forward (ClinTrial) and Oracle Clinical are talking about ODM imports and exports in the "near future."

## CONCLUSION

The CDISC standards have been developing for many years. Industry did not embrace these standards and start adopting them until the regulatory authority in the US stated publicly that they wanted data in this format. Now that the FDA has not only stated that they want it in this format, but that soon they will not accept data in any other format, industry is moving rapidly to adopt the CDISC standards.

Industry is seeing advantages to using these standards. They are learning a common structure for talking about and sharing data. These communications may be between drug sponsors and the FDA or they may be between partner companies, researches or contract organizations. Whoever is communicating, these standards are becoming the language and should improve the collection, sharing, storage, analysis, reported and re-use of the data.

## REFERENCES

*FDA - Electronic Records; Electronic Signatures (ERES rule)*  
*FDA - CDER/CBER - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — General Considerations*  
*FDA - CDER - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — NDAs*  
*FDA - CBER - Providing Regulatory Submissions to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) in Electronic Format — Biologics Marketing Applications (BLAs)*  
*CDISC Submission Metadata Model*  
*CDISC Submission Data Domain Model v2.0 (SDDM)*  
*CDISC Version 3.0 Submission Data Standards - Review Version 1.0*  
*CDISC Submission Data Domain Models Version 3.0 - Final Version 1.2*  
*CDISC Submission Data Tabulation Model version 1.0 (SDTM)*  
*CDISC SDTM Implementation Guide V3.1 (I.G.)*  
*CDISC Statistical Analysis Dataset Model: General Considerations Version 1.0*  
*CDISC Case Report Tabulation Data Description Specification (CRT-DDS) v1.0.0*  
*FDA - eCTD - Study Data Specifications v1.0*  
*FDA - eCTD Study Data Specifications v1.1*  
*CDISC Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) v1.7.5*

*PharmSUG 2005 Paper FC01 - Implementation of the CDISC SDTM at the Duke Clinical Research Institute, Jack Shostak, Duke Clinical Research Institute (DCRI), Durham, NC*

*PharmaSUG 2005 Paper FC03 - Strategies for Implementing SDTM and ADaM Standards, Susan J. Kenny, Maximum Likelihood Solutions, Inc and Octagon Research Solutions, Inc., Chapel Hill, NC*

*Michael A. Litzsinger, SCHWARZ BIOSCIENCES, Inc., Research Triangle Park, NC*

#### ACKNOWLEDGMENTS

Wayne Kubick - Lincoln Technologies

Gary Walker - Quintiles

# 添付資料 C-2

平成17年度日本医師会治験促進センター治験推進研究事業

治験のIT化の現状と課題（主任研究者：木内貴弘）

## 委託調査報告書

内外の既存 CDISC 関連製品の情報についての市場調査

平成18年3月

住商情報システム株式会社

## 目次

|   |    |
|---|----|
| 1 . 目的 .....                              | 1  |
| 2 . CDISC .....                           | 1  |
| 3 . CDISC関連製品 .....                       | 3  |
| 3 . 1 . Meta-Xceed Inc. ( MXI ) 社製品 ..... | 3  |
| Sy/Validate .....                         | 4  |
| Transdata 1.0 .....                       | 5  |
| CDISC Builder 1.0 .....                   | 6  |
| Definedoc 1.0 .....                       | 8  |
| 3 . 2 Data Ceutics, Inc. 社製品 .....        | 9  |
| CR Toolkit .....                          | 9  |
| Report Portal .....                       | 10 |
| 3 . 3 XML4Pharma社製品 .....                 | 12 |
| The Lab ASCII to Lab XML converter .....  | 12 |
| The CDISC ODM Checker .....               | 13 |
| The CDISC ODM Study Designer .....        | 14 |
| The CDISC ODMViewer .....                 | 17 |
| 3 . 4 CSS Informatics社製品 .....            | 19 |
| OC2SDS .....                              | 19 |
| 3 . 5 Assero Limited社製品 .....             | 21 |
| ODMConform .....                          | 21 |
| ODMTest .....                             | 21 |
| 3 . 6 SAS Institute社製品 .....              | 22 |
| PROC CDISC .....                          | 22 |
| 3 . 7 Lincoln Technology社製品 .....         | 24 |
| WebSDM .....                              | 24 |
| 3 . 8 Statistical Solutions社製品 .....      | 28 |
| Patient Profile .....                     | 28 |
| 3 . 9 比較一覧表 .....                         | 33 |

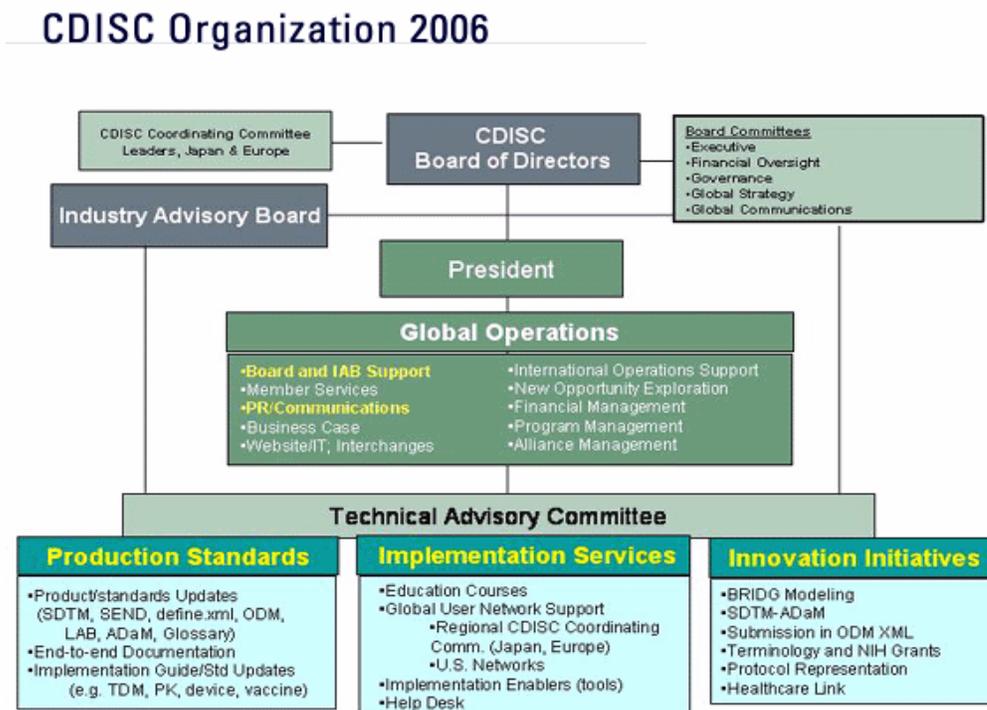
## 1 . 目的

日本国内及び海外における医薬情報、特に治験情報についての電子的データ交換様式としては、米国を中心として CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium) が標準となる傾向となっている。日本においては、CDISC についての情報及び関連製品についての資料が少ない。そこで、今回、現在市販されている CDISC に関する製品について調査し、その情報を治験 IT 化に資するものとする。

## 2 . CDISC

CDISC は、医薬・生物医薬品製品開発のためのクリニカルデータやメタデータを電子的な収集、交換、提出、アーカイビングをサポートするための世界中の産業標準の開発に専心しているオープンで多専門的な非営利団体である。医学研究やヘルスケア関連の分野の改善を図るため情報システムの相互運用性を可能にするプラットフォームに依存することのない世界的なデータ標準の開発を任務としている。

## CDISC組織



[http://www.cdisc.org/about/about\\_structure.html](http://www.cdisc.org/about/about_structure.html)

CDISC は、

- クリニカルデータやメタデータをよりわかりやすく、より柔軟に、より送信・交換・提出・閲覧しやすくする
- ハードウェアやプラットフォーム(OS)に依存しない(XML 形式の適用)
- 重要な情報に漏れがないよう、また見やすいように内容、構造、質の一定化、データの一貫性を持たせる
- オープンソース

などを目的とし、CDISC は以下の 4 つのボランティアチームに分かれて完全なる業界基準の開発を進めている。

**ODM:** Operational Data Model

一般的な治験データをデータベースに移行するデータの標準化を目的とする。

**SDS:** Submission Data Standards Model

医療、バイオテクノロジー分野の会社から監督機関に提出する申請用データを標準化することを目的とする。

**LAB:** Laboratory Data Standards Model

中央検査室、CRO や他の研究所間での臨床検査値の使用、実行、参照、移動などのためのデータ標準化を目的。データの交換にかかる処理時間や経費を削減できる。データのタイプ、長さ、デフォルト値、表示・表現の標準化、推奨されたコードリスト、項目の任意・必須などのファイルタイプは、ASCII、SAS、XML でなければならない。Lab Model のスーパーセットは、Good transmission practice, study, site, investigator, subject, visit, accession, record of extension type, base specimen, base battery, base test, base result の 10 のレベルに分かれており、送信する度に含まなければならない。項目は、blank, null, empty でもよい。Transmission agreement には実行タイプ(例: bar delimited ASCII, SAS, XML Schema)、スタンダードテキスト欄、コードリスト、ローカルテストコード、結果コード、対照の年齢が含まれていなければならない。

**ADaM:** Analysis dataset model

<http://www.cdisc.org/pdf/japaninterchange7.pdf>

電子提出書類の統計的な再考をサポートするデータセットの作成を目的。  
解析用データに関する標準化。データセットの内容の定義や構成を明確に示す指標。

### 3 . CDISC 関連製品

今回の調査では、弊社が独自に入手したもの及びインターネット等により公開されている情報を基に入手した CDISC 関連製品について調査した結果を取りまとめた。ここでは、製品の開発元により分類し、各社の概要・連絡先・製品概要を簡潔に紹介する。

開発元の概要、及び製品についての概要・画像については、各ホームページから入手したものを弊社の解釈で概訳したものであるため、実態を反映していないものもあることをご了承いただきたい。

#### 3 . 1 . Meta-Xceed Inc. (MXI) 社製品

Meta-Xceed Inc.社は、臨床研究、医薬、バイオテクノロジー、開発業務受託機関、医療機器会社などに向けてソフトウェアやサービスソリューションを提供している会社である。

##### 連絡先:

1751 McCarthy Blvd.

Milpitas, CA 95035

408.955.9333

info@meta-x.com

##### データの標準化及びCDISCツール

医薬データの標準化をサポートする一連のツールを提供している。これらのツールを使って治験データの分析/レポート化、提出が効率的に行える。

SDTMデータモデルをフルサポートしているのは、このシリーズだけである。

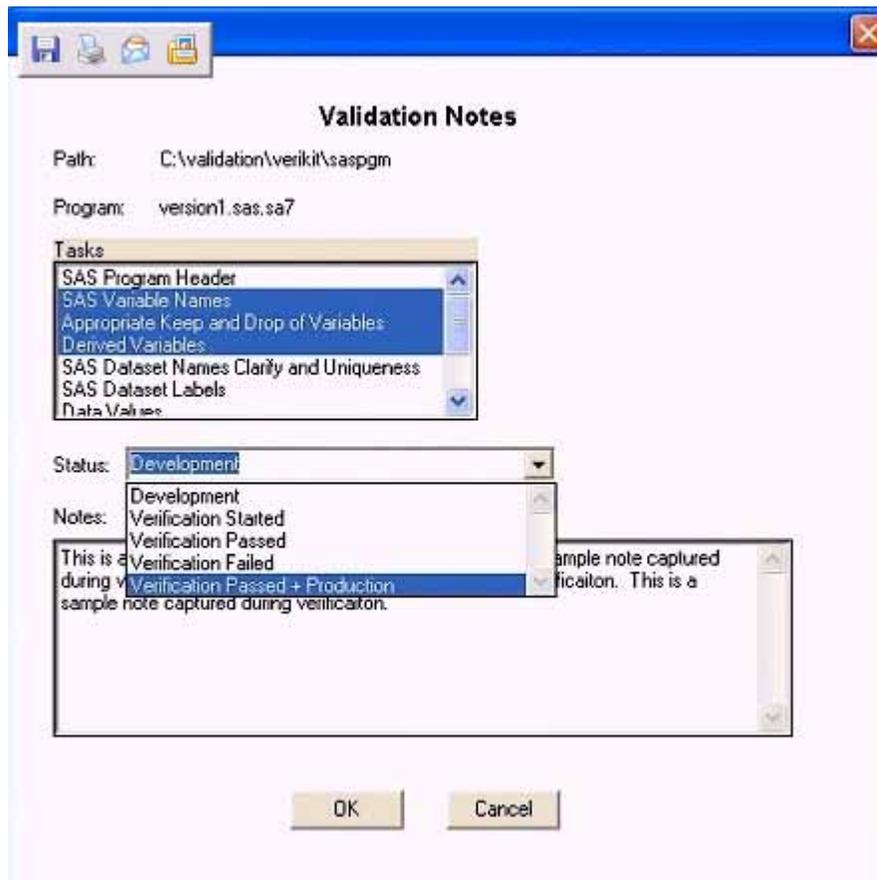
- **Sy/Validate 3.0** SASの治験データの分析・レポート化の最適化ツール。
- **Transdata 1.0** SASデータをスタンダード化するのに便利なツール。
- **CDISC Builder 1.0** - CDISC提出用データセットの作成を最適化するツールを提供。
- **Definedoc 1.0** データセットの電子的な提出の過程を自動化するツールやマクロを提供。



## Sy/Validate

SASのバリデーションツール。プログラムのAudit trailを自動的にWindows Explorerに直接作成する。このツールは、プログラムがCFR Part 11に順守するようたくさんの機能が搭載されている。

Sy/Validateは、SASプログラム、MS Wordドキュメント、MS Excelのスプレッドシート、PDFファイルのバージョンコントロールを適応すべく、それらに必要な機能が含まれている。



- バージョン   プログラムの提出時にバックアップを作成。自動的にユーザー名、日付スタンプをキャプチャ。MSWordドキュメントやExcelスプレッドシート、PDFファイルをバージョン化する。
- 最後に編集された時の変更理由を注記。
- 古いプログラムの閲覧が可能。
- 古いSASプログラムへのロールバックが可能。
- SASプログラムのバージョン比較。
- 記録レポートが作成可能。変更者と修正箇所が表示される。
- バリデーションのために、プログラムをロック。
- 検証のためのメモをキャプチャ。
- 各バージョンにバージョン番号を振る。

## Transdata 1.0

Transdataとは、SASデータを効率的に標準形式に変換するツールである。複数のデータ構造を変換する必要があるIntegrated safety summary (ISS)などのCDISCや大規模な分析の標準的なデータに移すプロジェクトに使われる。これには、下記のような機能が含まれる。

- CDISCデータ変換モデルのデフォルトサンプル。
- カスタマイズできる変換用のコード生成。
- 簡単なバリデーションのための標準SASデータステップ生成のAudit Trail。

**Transformation Data**

Source Data:  ... (i.e. libname.dataname)

Output Data Label:  (i.e. Adverse Event)

Model Location:  ...

Output Data:  (libname)  (dataname) (i.e. libname.dataname)

## **CDISC Builder 1.0**

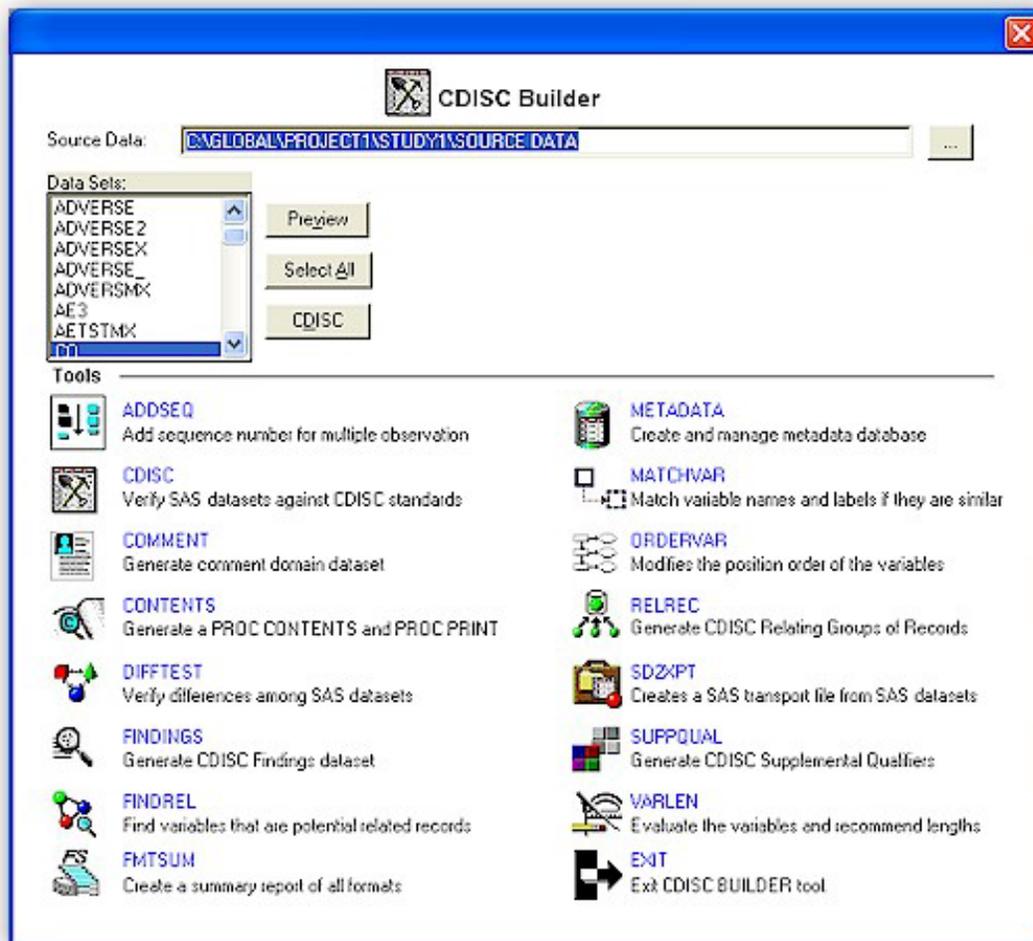
URL: <http://meta-x.com/cdiscbuilder/index.html>

デモダウンロード: [http://meta-x.com/cdiscbuilder/demo\\_download.html](http://meta-x.com/cdiscbuilder/demo_download.html)

CDISC Builderとは、CDISCに順守するデータセット作成を最適化するツール。

- データや変数がCDISCのガイドラインに順守しているかを分析。
- ネーミングの規則やデータ構造がCDISCのガイドラインに順守しているかを検証。
- SDTMデータモデルのSupplemental Qualifier、Relating Records、Comments data domainのためのデータ変換。
- バリデーションとバッチ処理のために指定された変換のためのコードを生成(これには、既存の legacy programをサポートするために変換されたデータをソースに逆変換するコードも含まれる)。
- マッピングの実行を助けるためにCDISCドメインとデータとの関係を探索。
- SDTMへの変換を手助けするために、適合の可能性を求めてソースデータとCDISCデータモデルの類似点を査定。
- スタンダード化の管理を行うために、変換されたデータを保管し、更新と検索機能があるMetadata データベースを作成。
- 指定されたデータセットにある変数に使われる全ての形式のサマリーレポートを生成。
- DEFINE.PDFとDEFINE.XML用に転送用ファイルを生成。

CDISC Builderには、グラフィックユーザーインターフェースとSASのマクロが含まれる。また、CDISC Builderは、規制機関の必要条件に順守するデータ提出を行うための一連のツールのうちの1つである。これらのソフトで、提出の過程を自動化し、より精度が高く統一化されたデータを届けることができる。

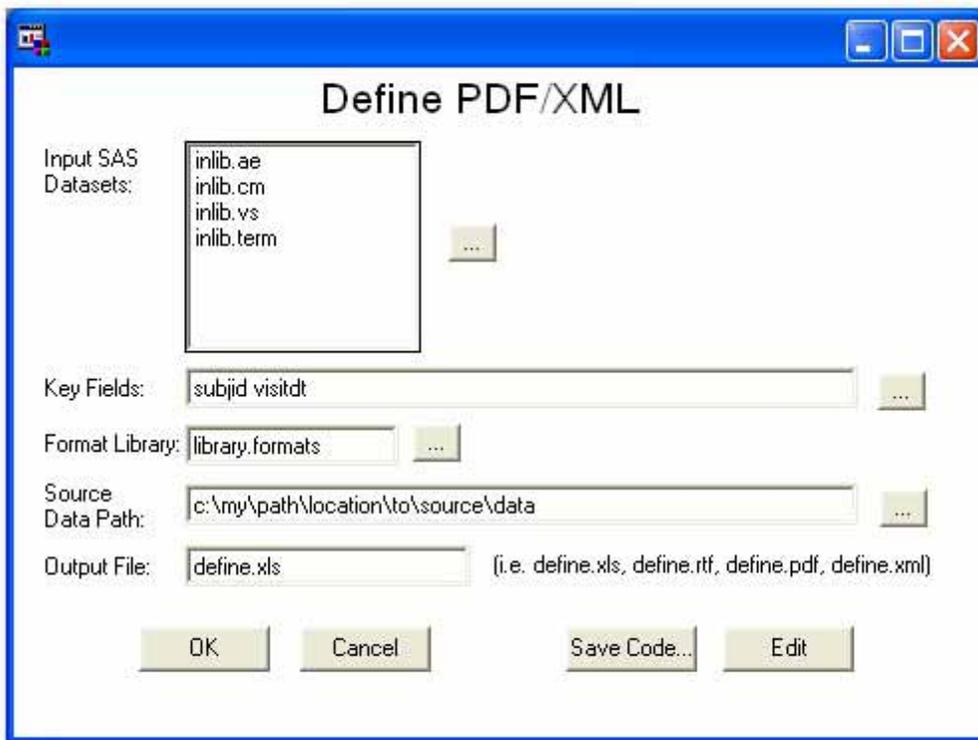


## Definedoc 1.0

<http://meta-x.com/definedoc/index.html>

Definedocには、電子提出用のデータセットをドキュメントする過程を自動化するマクロやインターアクティブなツールが含まれる。ほんの少しの作業でDEFINE.PDFやDEFINE.XMLを生成できる。一部の機能は以下の通り。

- 自動的にSASデータセットを提出するための全てのデータセットや変数の属性 (PROC CONTENTS)をキャプチャする。
- データセットのソート順でkey fieldを自動的に識別。
- コーディングされた全てのリストをformat catalog decoder algorithmでデコード。
- 自動変数をキャプチャした後の更新を行う簡単操作のスプレッドシートのエディタを搭載。
- ドキュメントの変更制御のために更新や修正のAudit Trail。
- DEFINE.PDFとDEFINE.XMLがExcelまたはWORD形式でレポートを生成。



### 3.2 Data Ceutics, Inc.社製品

医薬、バイオテクノロジー、開発業務受託機関、研究機関などに向けて人材派遣、世界中の治験データ管理や生物統計学グループに対して、コンサルティング、バリデーション、ソフトウェアやソリューションを提供している。

#### 連絡先:

1610 Medical Drive, Suite 300,  
Pottstown, PA 19464  
610.970.2333  
610.970.4884  
info@dataceutics.com

#### CR Toolkit

<http://www.dataceutics.com/crtoolkit/sassolution.htm>

Clinical Reporting Toolkit (CR Toolkit)は、SASのスタンドアロンアプリケーション、もしくはDataCeutics Report Portalと連携して規制当局に提出するためのvalidated tableやリストを作成する便利な手段を提供。

- すばやいレポート作成: CR Toolkitがない場合、1人のプログラマーが1つのレポート作成にかかる時間(SAS言語を使った場合)は約2時間、CR Toolkitだと5分。
- CR Toolkitで99%のデータリスティング、80-90%の安全報告書、50%の有効性についての報告書を作成。

#### 時間削減(標準化、合理化)

- 整合性と精度の向上(ユーザが誰かを問わず)。
- SASコードの削減。
- 経費削減。
- SAS ODSをサポート、ASCII、RTF、XML、PDF、HTML形式で出力。
- 操作が簡単。
- SAS version 8.2と9.13で稼働できる。

## Report Portal

SASベースのレポート作成のためのブラウザベースのシンクライアントアプリケーション。

- レポートに使うデータのサブセットデータの作成 とデータファイルの選択。
- SASレポートプログラムの構築と保存。
- SASプログラムを実行してレポートを生成。
- ユーザーのワークステーションからSASのソースファイル、ログファイル、レポートの閲覧とダウンロード。
- ファイルの削除やアーカイピング、SASプログラムの存続期間をAudit trailで管理、SASプログラムを開発から生産に移行、レポートのタイトルや脚注の変更修正のAudit Trailを含むファイルの管理、サブセットの閲覧と管理、研究の状態の検討。
- SASベースの解析とレポート作成を自動化。
- CFR Part 11に順守したSASプログラミングの環境をサポート。
- host-basedとapplication-basedのセキュリティを使用。
- SAS reportingの環境の別々のエリアを開発や生産に割り当てることができる。
- ディレクトリのレジストレーションを利用した研究特有のデータ、プログラム、ログや出力ファイルの管理。
- 一般的、もしくはSASプログラムのカスタム・レジストレーションを利用してレポート生成を管理。
- CR Toolkitがカスタムのreporting softwareを使用可能。
- ASCII, HTML, RTF, PDF, XML形式で出力可能。
- SAS Output Delivery System (ODS)をサポート。
- タイトルや脚注の初期設定や変更が可能。
- 1つの研究に対してレポートのタイトルや脚注を1つのファイルで管理可能。
- フロントエンドユーザーのインターフェースをカスタマイズ可能。
- 完全にバリデートされている。

## カスタムレポートテンプレート

SASにあまり明るくないユーザーでも扱えるようユーザーフレンドリーな選択画面を使ってスタンドアロンSASレポートプログラムを作成ができるようになっている。

The Build Templatesは、色々なユーザー定義の選択肢で標準的なレポートを構成。標準的Tables, Listings and Graphics (TLGs) と非標準的なTLGsを作成可能。

- ◆ 全てのドメイン用にアドホックリスタリングプログラムを作成するためにListing Generator Templateが使われている。
- ◆ The Combined Frequency and Descriptive Statistics Templateを使って、1つのドメインから複数の変数を使って頻度数の組み合わせや説明的な集計テーブルを作成する。
- ◆ Subject-Level Frequency Templateを使って、1つのドメインからの変数のカテゴリーを最高3つま

で使ってsubject-level frequency countの集計テーブルプログラムを作成する。

- ◆ The Descriptive Statistics Template を使って、Descriptive statisticsの集計テーブルプログラムを最高2つまでのcategorical variablesを使って作成する。テンプレートにはcommon statistical proceduresのp-valueが含まれる。

デフォルトのReport Templateは、社内のSASプログラミングチームがニーズに沿ったレポート作成のサポートをする。

### 3.3 XML4Pharma 社製品

バイオインフォマティクス、創薬、薬剤開発、治験、規制機関などの医薬関連会社やリサーチ会社を最新IT技術でサポートしている。

#### 連絡先:

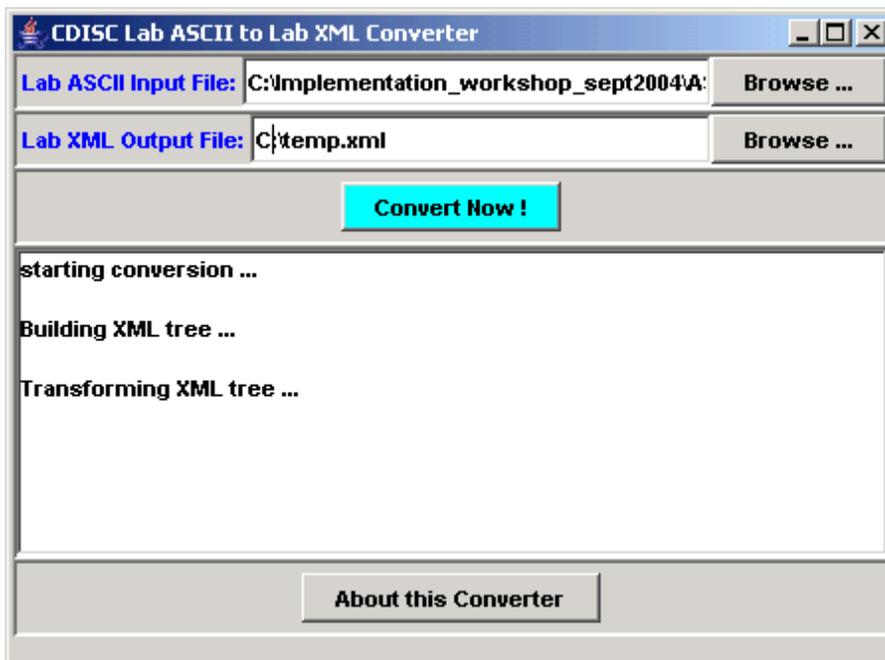
78224 Singen,  
Germany,  
+49 7731 975044,  
info@XML4Pharma.com

#### The Lab ASCII to Lab XML converter

[http://www.xml4pharma.com/CDISC\\_Products/LabASCII\\_to\\_LabXML.html](http://www.xml4pharma.com/CDISC_Products/LabASCII_to_LabXML.html)

デモダウンロード(登録必要): <http://www.xml4pharmaserver.com:8080/XML4PharmaServer/index.jsp>

- CDISCのLabスタンダードには3つの実行形態に対応: SAS、ASCII、XML。
- LabデータをCDISCのXMLデータベースで保存する場合か、近代的なCDMSに転送する場合、特に有効。
- また、XML形式だと簡単にCDISC ODMファイルにLabデータを組み込むことができる。
- Lab ASCIIファイルはLaboratoryで簡単に作れるが受け取る側には読みづらい。
- XMLは人にも機械にも読みやすい。データベースにも取り込みやすい。

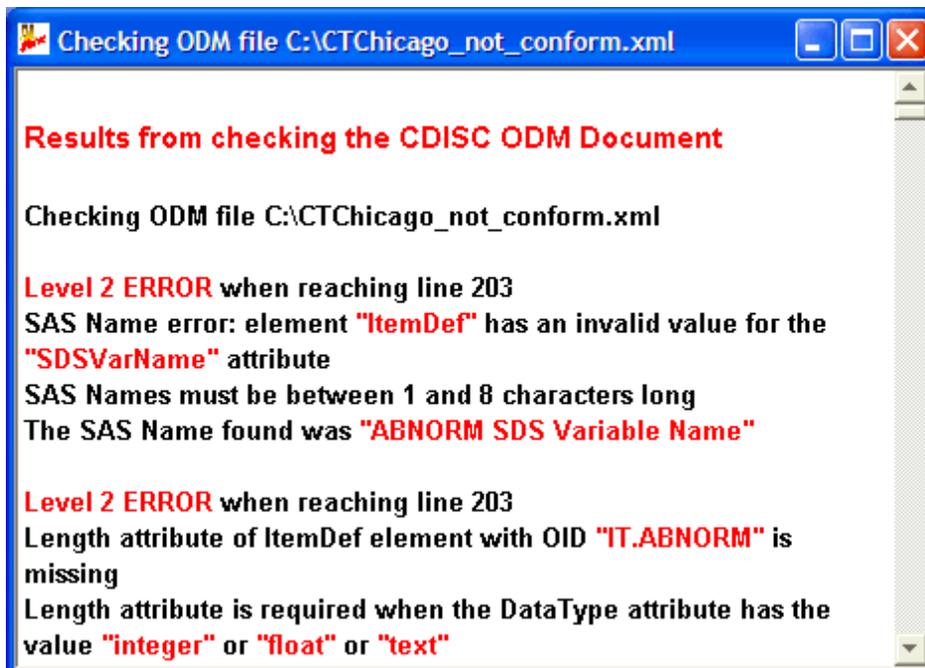


## The CDISC ODM Checker

[http://www.xml4pharma.com/CDISC\\_ODM\\_Checker/index.html](http://www.xml4pharma.com/CDISC_ODM_Checker/index.html)

The CDISC ODM Checkerは、ODMファイルがCDISCのスタンダードに順守しているかを確認するツール(CDISCメンバーには無償で提供)。

内容がCDISCに順守していない場合の出力:

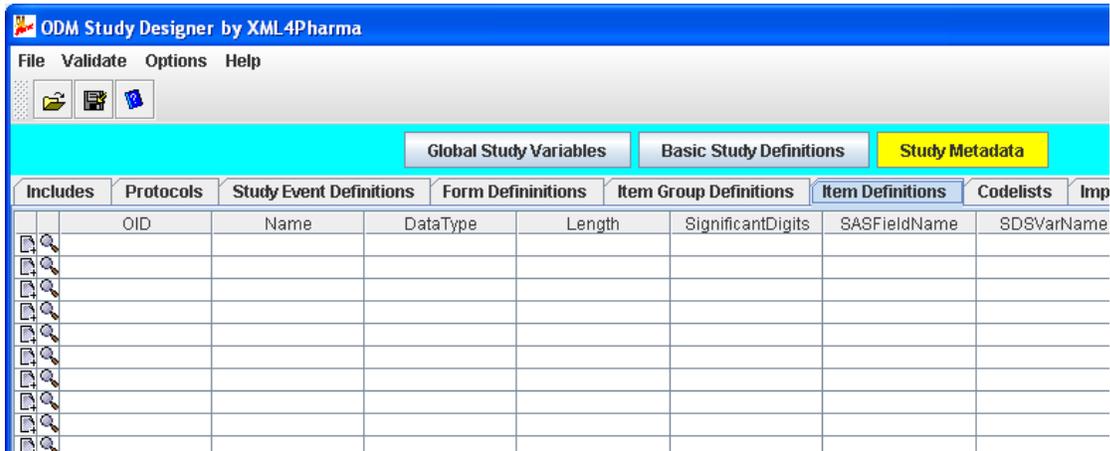


## The CDISC ODM Study Designer

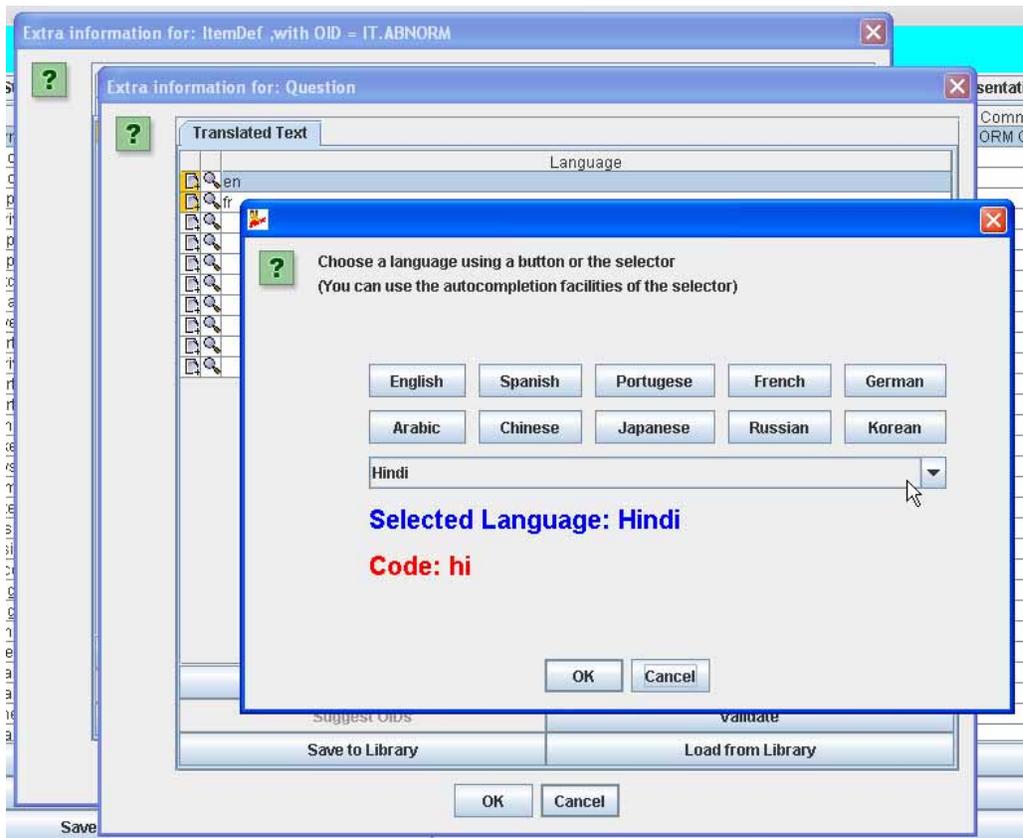
[http://www.xml4pharma.com/CDISC\\_Products/ODMDesigner.html](http://www.xml4pharma.com/CDISC_Products/ODMDesigner.html)

- ODM Study Designerを使うと、XMLの知識がなくても臨床研究をODM形式で作成可能。
- 研究の情報を簡単にODM形式で生成。
- ODM Study Designerを起動すると、ODM XML-Schemaを読み込み、graphical interfaceの要素(表、ダイアログ、ウィザードなど)全てを生成。
- 全ての情報をGraphical modeにするため、XML形式で表示されない。
- 内部の参照が常にUpdateされる。
- 画面の各パネルで内容がCDISC - ODMスタンダードに順守しているかどうかのバリデーションを行える(Validationボタンを押す)。
- 順守しているかどうかは、全てのレベル、また全体的なレベルもチェックできる。
- Libraries of CodeLists, Items, ItemGroups, Forms, などいつもファイルに保存でき、同じ、もしくは別の研究に再使用できる。
- ライブラリを作成し、ODM Study Designerに保存・リロードができる。
- このソフトは、CDISC ODM形式のみを使う。
- ODM Study Designerは、SDTM-readyで、SDTM(version 3.1)の全てのドメインやSDS変数がこのソフトで実行できる。
- SDTM情報がODM Study DesignsのDomain attribute of ItemGroupDefとattribute of ItemDefに入れられる。
- SDTM情報を臨床過程の最初から追加することにより、データの提出が早くできる。
- Studyデザインの開発のどの段階でも、ユーザーはどのレベルの詳細も見ることができる。
- 各ItemGroupsの全ての詳細がリストされる。
- Protocolレベルでも同様。

このソフトはODM1.2.1をベースとしたODM Vendor Extensions全てをサポート。  
(起動時に選択: ODM 1.2 XML-SchemaかVendor Extension XML-Schema)



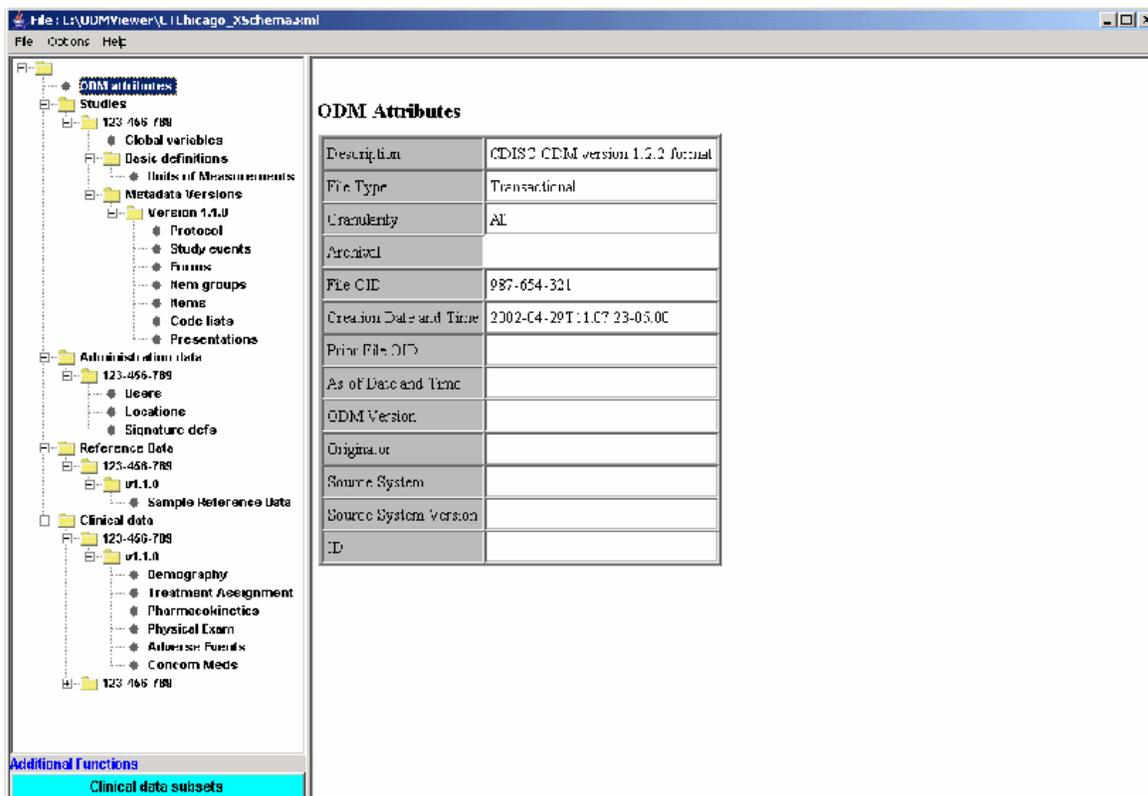
|  | OID         | Name                  | DataType | Length |
|--|-------------|-----------------------|----------|--------|
|  | IT.ABNORM   | Normal/Abnorma...     | integer  | 1      |
|  | IT.AEACTTRT | Actions taken re ...  | integer  | 1      |
|  | IT.AECONTRT | Actions taken, ot...  | float    | 1      |
|  | IT.AEENDAY  | Stop Day - Enter ...  | date     | 2      |
|  | IT.AEENDT   | Derived Stop Date     | datetime | 10     |
|  | IT.AEENMON  | Stop Month - Ent...   | time     | 2      |
|  | IT.AEENYR   | Stop Year - Enter ... | text     | 4      |
|  | IT.AEOUT    | Outcome               | string   | 1      |
|  | IT.AEREL    | Relationship to s...  | string   | 1      |
|  | IT.AESEV    | Severity              | text     | 1      |



## The CDISC ODMViewer

The ODM Viewerとは、CDISC ODM1.2ファイルを簡単に見ることができるツール。データは、ハイパーリンクのHTMLテーブル形式と簡単なODMファイルの内容のナビゲーションを通して表示される。

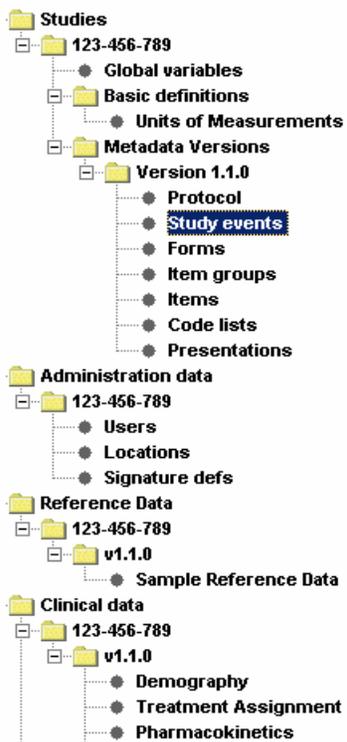
ODM(1.2または1.1)をロードすると、ツリー形式で表示される(Explorer同様)。このソフトには 電子署名などの機能を簡単に追加することができる。



The screenshot shows the CDISC ODMViewer application window. The title bar reads "File: L:\ODMViewer\11\Chicago\_XSchema.xml". The menu bar includes "File", "Options", and "Help". The left pane displays a tree view of the ODM structure, with "ODM attributes" selected. The right pane, titled "ODM Attributes", contains a table with the following data:

| Attribute              | Value                          |
|------------------------|--------------------------------|
| Description            | CDISC ODM version 1.2.2 format |
| File Type              | Transactional                  |
| Uniqueness             | AL                             |
| Archival               |                                |
| File CIE               | 987-654-321                    |
| Creation Date and Time | 2002-04-29T11:07:23-05:00      |
| Parent File CIE        |                                |
| As of Date and Time    |                                |
| ODM Version            |                                |
| Originator             |                                |
| Source System          |                                |
| Source System Version  |                                |
| ID                     |                                |

At the bottom of the window, there is a section titled "Additional Functions" with a button labeled "Clinical data subsets".



### Study Events - Study 123-456-789 - MetaData Version v1.1.0

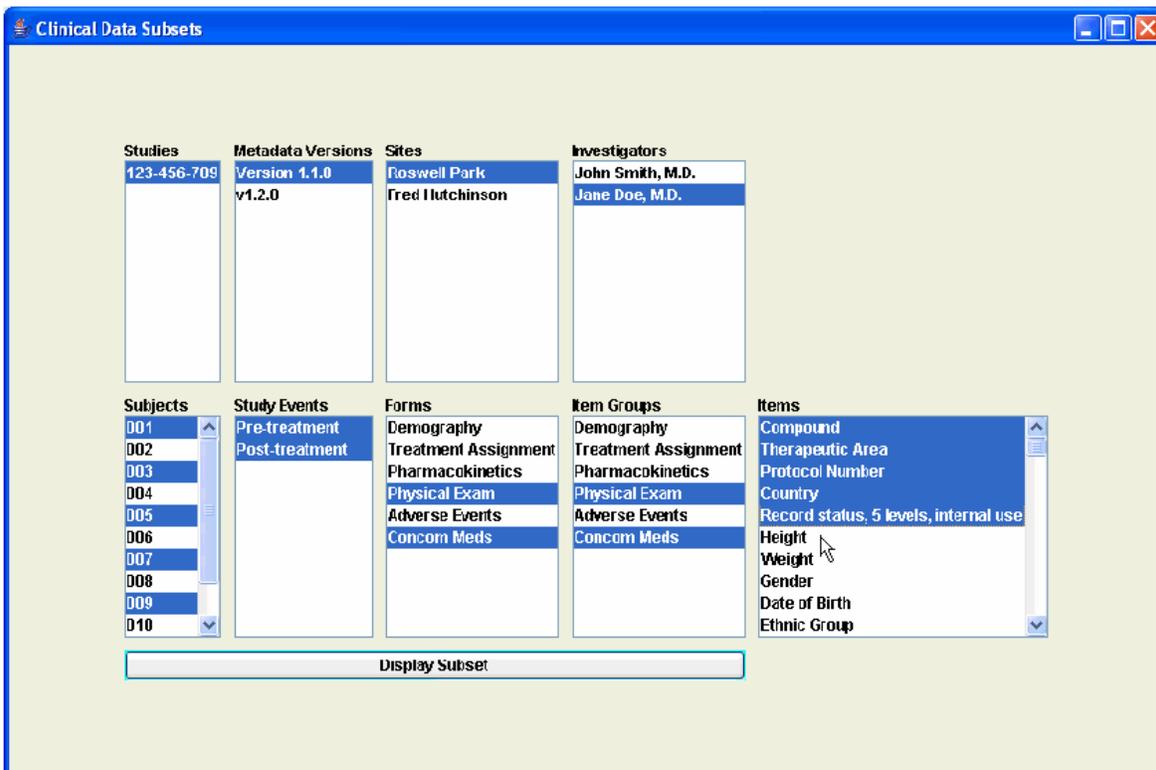
| Name                           | OID       | Repeating ? | Type      | Category      |
|--------------------------------|-----------|-------------|-----------|---------------|
| <a href="#">Pre-treatment</a>  | SE.VISIT0 | No          | Scheduled | PreTreatment  |
| <a href="#">Post-treatment</a> | SE.VISIT1 | No          | Scheduled | PostTreatment |

#### Study Event: **Pre-treatment**

| Form Name            | Form OID      | Order Number | Mandatory ? |
|----------------------|---------------|--------------|-------------|
| Demography           | FORM.DEMOG    | 1            | No          |
| Treatment Assignment | FORM.DRUGPHRM | 2            | No          |
| Pharmacokinetics     | FORM.PHARMVIT | 3            | No          |
| Physical Exam        | FORM.VITPHYEX | 4            | No          |

#### Study Event: **Post-treatment**

| Form Name      | Form OID | Order Number | Mandatory ? |
|----------------|----------|--------------|-------------|
| Adverse Events | FORM.AE  | 1            | No          |



### 3.4 CSS Informatics 社製品

<http://www.csscomp.com/web/products/oc2sds.ht6D>

#### 連絡先:

84 Sherman Street,  
Cambridge, MA 02140  
+49 7731 975044,  
info@XML4Pharma.com

#### OC2SDS

- OC2SDSは、Oracle Clinical™ data をCDISC SDTM 3.1形式に変換する簡単なツール。
- 提出するのに適しているファイルにする作業への労力を劇的に削減。
- OC2SDSは、Oracle Clinical dataを CDISC SDTM 3.1 にするのにFDAに選ばれたに最初のソフト。
- OCデータに直接アクセスし、すぐにマッピングできるようにViewを抽出。
- 抽出、変更、マッピング、OCデータをSDTM3.1形式に変換。
- FoliosとマッピングをOC2SDS内に保存し、今後の研究で再使用。
- Part11に完全に順守し、バリデート、サポートされている。
- Oracle Clinical Data extract viewsに直接アクセス。
- OC2SDSのViewをカスタマイズ。
- ViewのカスタマイズのためにSQLエディタとライブラリ関数を内蔵。
- CDISC SDTM3.1ドメインの効率的なマッピング。
- 全てのドメインのマッピングを保存するためにFoliosを作成。
- 1つのドメインに1つまたは複数のマップを作成。
- view columnsを直接ドメイン項目にマップする、もしくは再利用できる変換規則を使って変換する。
- Folioとマッピングを保存・コピーし今後の研究に使う。
- スポンサーもしくは研究特有のデータの扱いのためにカスタムドメインを作成する。
- OC DVGの値をSDTM制御の専門用語に簡単にマップする。
- SDTMの専門用語にtermsを追加する。
- マッピングを実行してSAS XPTファイル形式をSDTM3.1形式に変換する。
- 実行時にDefine.xmlメタデータを自動的に作成。
- ドメインをセットとしてもしくは固体として実行。
- Oracle Clinical 4.5と同じ環境をサポート。

File : C:\ODMViewer\CTChicago\_XSchema.xml

File Options Help

- ODM attributes
- Studies
  - 123-456-789
    - Global variables
    - Basic definitions
    - Units of Measurements
    - Metadata Versions
      - Version 1.1.0
        - Protocol
        - Study events
        - Forms
        - Item groups
        - Items
        - Code lists
        - Presentations
  - Administration data
    - 123-456-789
      - Users
      - Locations
      - Signature defs
  - Reference Data
    - 123-456-789
      - v1.1.0
        - Sample Reference Data
  - Clinical data
    - 123-456-789
      - v1.1.0
        - Demography
        - Treatment Assignment
        - Pharmacokinetics
        - Physical Exam
        - Adverse Events
        - Concom Meds
    - 123-456-789

### ODM Attributes

|                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| Description            | CDISC ODM version 1.2.2 format |
| File Type              | Transactional                  |
| Granularity            | All                            |
| Archival               |                                |
| File OID               | 987-654-321                    |
| Creation Date and Time | 2002-04-29T11:07:23-05:00      |
| Prior File OID         |                                |
| As of Date and Time    |                                |
| ODM Version            |                                |
| Originator             |                                |
| Source System          |                                |
| Source System Version  |                                |
| ID                     |                                |

Additional Functions

Clinical data subsets

### 3.5 Assero Limited 社製品

<http://www.assero.co.uk/1-10.asp>

#### **連絡先:**

The Old Post Office

High Street

Buckland Dinham

Frome

Somerset

BA11 2QY

United Kingdom

Tel: +44 (0)1373 452303

Fax: +44 (0)1373 453823

info@assero.co.uk

#### **ODMConform**

<http://www.assero.co.uk/1-10.asp>

デモダウンロード: <http://www.assero.co.uk/6-0.asp?ID=26>

- ODMファイルがスタンダードに順守しているかどうかを確認するツール。
- このツールはODMスタンダードとリンクしており、検出されたエラーの説明がわかりやすく表示される。

#### **ODMTest**

<http://www.assero.co.uk/1-8.asp>

- ODMスタンダードを取り入れる手伝いをする。
- インフラへの順守を確認しつつ、必要なテストスクリプトを開発する時間と労力の浪費を削減する。
- ODM構造とロジカル/シナリオベースのテストを含むデータを両方テストする。

### 3.6 SAS Institute 社製品

<http://support.sas.com/rnd/base/topics/sxle82/TW8774.pdf>

SASは、金融工学、医薬、統計全般に使用されている統計パッケージ。Base SAS, STAT, GRAPH, IML等、利用するプロシジャーによって製品が用意されている。CDISCについては、SAS V8.2からTech Support Hot-fixが用意されているが、SAS v9からは標準(SP4)でプロシジャーがサポートされている。

- CDISCのODM XMLファイルのImport/Exportができる。
- SAS社メンバーがCDISCの理事になっているので情報が早く入手できる。
- 申請時には、SASによる解析がデファクトスタンダードになっているので、他CDISCモジュールの対応が見込まれる。

#### PROC CDISC

上記プロシジャーにより、CDISC ODM1.2形式のXMLドキュメントのimport/exportを可能にする。

#### 使用例

<SAS XML Libname Engine ODM Syntax>

```
FILENAME odm AE.xml ;
Libname odm xml xmltype=CDISCodm FormatActive=Yes FormatNoReplace=NO 1
FormatLibrary="WORK";
FILENAME out AEout.xml ;
Libname out xml xmltype=CDISCodm FormatActive=YES xmlmeta=SCHEMADATA;
```

```
/* INPUT */
```

```
data AE;set odm.AE; run;
```

```
/* OUTPUT */
```

```
data out.AE; set AE; run;
```

```
libname odm ;
```

```
libname out ;
```

<PROC CDISC Input Syntax>

```
FILENAME XMLINP saspgms/AE.XML ;
PROC CDISC MODEL=ODM
READ=XMLINP
```

```
formatActive=YES
formatNoReplace=NO
;
```

```
ODM ODMVersion= "1.2"
ODMmaximumOIDlength=16
ODMminimumKeyset=NO
;
```

```
CLINICALDATA OUT = CURRENT.AE
```

```

                SASDATASETNAME = "AE"
                ;
RUN;
FILENAME      XMLINP ;
Proc contents data=CURRENT.AE varnum; run;
Proc print data=CURRENT.AE; run;

<PROC CDISC Output Syntax>
FILENAME XMLOUT  AEmin.XML ;
PROC CDISC      MODEL=ODM
                WRITE=XMLOUT

                formatActive=YES
                formatNoReplace=NO
                ;
ODM              ODMVersion="1.2"
                FileOID= "000-00-0000"
                FileType=SNAPSHOT
                Description="Adverse events from the CTChicago file"
                ODMminimumKeyset=YES
                ;
STUDY           DATA=CURRENT.STUDY ;
GLOBALVARIABLES DATA=CURRENT.GLOBALS ;
METADATAVERSION DATA=CURRENT.METADATA ;
CLINICALDATA    DATA=CURRENT.AE(rename=(subject=_SUBJECTKEY)) ;
RUN ;
FILENAME XMLOUT ;

```

### 3.7 Lincoln Technology 社製品

製薬やバイオテクノロジー会社を対象に統合されたソフトウェアソリューションやサービスを提供している。Lincoln Technology社の革新的で最先端を行く製品はリスクを減らし、データの提出を効率的かつ効果的に行える。

取り扱い製品には、

WebVDME for Strategic Pharmacovigilance・・・データマイニングアプリケーション

WebVDME for Signal Management・・・シグナルのモニターシステム

Clinical Trials Signal Detection・・・安全性問題の検知システム

などがある。

<http://www.lincolntechnologies.com/index.html>

#### 連絡先

880 Winter Street,  
Suite 100  
Waltham, MA 02451  
U.S.A.

#### WebSDM

<http://www.lincolntechnologies.com/Technology/standards.html>

WebSDM は、FDA と CRADA が開発した Web ベース新製薬申請用のプログラム。SDTM に対応しており、患者データの表やグラフを個々に合わせて作成することができ、またテンプレートのように再利用できる。これを使用することにより、NDA のレビュー過程にかかる時間が著しく短縮される。NDA Review Template への順守も簡単になる。

#### 機能

- データへのアクセスと表示。
- SDTM データの検証。
- レビューアーによる変換や変更の Audit Trail。
- 患者プロフィール参照ツールの統合。
- 変換、問い合わせ、現在の問い合わせ結果のレポートイング。
- データの色々な出力方法 (.csv, .xpt, .sas, .xls)。

FDAには2005年12月現在インストール済みでJANUSと共にカスタムツールとして使用されている。

Lincoln Technology社はWebSDMのクライアントに対して、CDISCのSDS、LABやODM、ICH、E2B XMLへのデータ変換、SDTMベースのリポジトリやFDAのJANUSモデルの開発に関するサポートも行っている。

Web Submission Data Manager - Microsoft Internet Explorer

Address: [http://sdm/websdm/select\\_tab.jsp?gotoTab=domain\\_tab.jsp](http://sdm/websdm/select_tab.jsp?gotoTab=domain_tab.jsp)

**FDA** Select Study

User: Armando Oliva [oliva]

Select a new Application

Available Studies in the Application:

| ID | Name     | Description                               | State                   | Standard | Loaded                  |
|----|----------|---|-------------------------|----------|-------------------------|
| 0  | A2181002 | 8556 Subjects                             | Cross-Domain Checks Run | sdm31    | 09/13/2004 15:00:46 EDT |
| 1  | A2181003 | 924 Subjects                              | Cross-Domain Checks Run | sdm31    | 09/13/2004 13:27:46 EDT |
| 2  | A2181004 | 983 Subjects                              | Cross-Domain Checks Run | sdm31    | 09/13/2004 14:10:29 EDT |
| 3  | A2181030 | 540 Subjects                              | Cross-Domain Checks Run | sdm31    | 09/13/2004 12:18:25 EDT |
| 4  | SCS      | Integrated Safety Summary - 1907 Subjects | Cross-Domain Checks Run | sdm31    | 09/13/2004 14:39:18 EDT |

Select Study

Local intranet

**FDA** **CDER**

SDM Review Tools 25

<http://www.fda.gov/oc/datacouncil/meetings/oliva.pdf>

Web Submission Data Manager - Microsoft Internet Explorer  
 Address: http://sdm/webdm/domain\_tab.jsp

**FDA Study Data Domains**  
 User: Armande Oliva [oliva], Application/Study: A21757/A2181002

Application: Study: A2181002 Sponsor: Pfizer Last Data Load: 09/13/2004 15:00:46  
 EDT Last Run Name: Load A2181002

View Complete Error Log

| Domain  | Subjects | Description                 | Report | Download Rows | Variables | Structure Errors | Consistency Errors |
|---------|----------|-----------------------------|--------|---------------|-----------|------------------|--------------------|
| AE      | 7344     | Adverse Events              |        | 26139 rows    | 41        | 5                | 21                 |
| DM      | 8556     | Demographics                |        | 8556 rows     | 31        | 4                | 6                  |
| DS      | 8556     | Disposition                 |        | 17154 rows    | 24        | 2                | 1                  |
| EX      | 8556     | Exposure                    |        | 8556 rows     | 27        | 2                | 1                  |
| LB      | 8556     | Lab                         |        | 424694 rows   | 40        | 1                | 5                  |
| SC      | 8556     | Subject Characteristics     |        | 42780 rows    | 25        | 1                | 1                  |
| SE      | 7987     | Subject Elements            |        | 28521 rows    | 22        | 0                | 2                  |
| SU      | 8556     | Substance Use               |        | 22366 rows    | 26        | 0                | 5                  |
| SUPQUAL | 8556     | Supplemental Qualifier Vars |        | 51272 rows    | 9         | 1                | 4                  |
| TA      |          | Trial Arm                   |        | 3 rows        | 10        | 0                | 0                  |
| TE      |          | Trial Elements              |        | 3 rows        | 7         | 0                | 1                  |
| TS      |          | Trial Summary               |        | 34 rows       | 6         | 1                | 4                  |
| TV      |          | Trial Visit                 |        | 14 rows       | 8         | 0                | 0                  |
| VS      | 8556     | Vital Signs                 |        | 12112 rows    | 30        | 1                | 1                  |

Maximum Error Severity Levels: No Errors Low Medium High

<http://www.fda.gov/oc/datacouncil/meetings/oliva.pdf>

この表は、オートチェックで確認されたエラーの数を報告するレポートです。ハイパーリンクは、研究や解決に有用な追加情報を提供する。

Web Submission Data Manager - Microsoft Internet Explorer

Address: <http://sdm/websdm/ctShowCompositeTable.jsp?xinit=1>

**FDA Display Report** Preferences Settings Feedback Exit Help

User: Armando Oliva [alivaa], Application/Study: A21757/A2181002, Report: DM: Demog Summary by ARM [1 rows] Home Select Domains Subject Lists Reports Report Definitions Report Outputs

[Edit Definition](#) [Save Output](#) [Choose Graph](#) [Download](#) [Options](#)

[Print](#)

| ARM             | AGE |       |      | SEX     |         | RACE    |          |         |         |         |
|-----------------|-----|-------|------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|
|                 |     |       |      | F       | ASIAN   | BLACK   | HISPANIC | OTHER   | WHITE   |         |
|                 | N   | Mean  | SD   | USUBJID | USUBJID | USUBJID | USUBJID  | USUBJID | USUBJID | USUBJID |
| Blinded Therapy | 540 | 61.87 | 6.51 | 540     | 13      | 2       | 78       | 5       | 437     |         |

**Notes**  
 Data Source: A21757\_A2181002\_CONFIG  
 Subject List: (none)  
 Report: DM: Demog Summary by ARM  
 User: Armando Oliva  
 Report Run Date: 09/23/2004 10:57:03 EDT

Local intranet

<http://www.fda.gov/oc/datacouncil/meetings/oliva.pdf>

### 3.8 Statistical Solutions 社製品

医薬統計に特化したパッケージを開発している。

取扱い製品には、

BMDP・・・臨床統計パッケージ

nQuery Advisor・・・例数設計及び検出力シミュレーションパッケージ

SOLAS・・・Missing dataシミュレーションパッケージ

などがある。

<http://www.statsol.ie>

#### **連絡先:**

8 South Bank,

Crosses Green,

Cork, Ireland

Tel: +353 21 319629

Fax: +353 21 319630

[sales@statsol.ie](mailto:sales@statsol.ie)

#### **Patient Profile**

<http://www.dataceutics.com/crtoolkit/sassolution.htm>

被験者ごとの症例情報を図表化して表示できるので、臨床研究・治験の進捗状況、症例、有害事象による検索も可能。

データベースを管理するExcelやJMPを使用すると、データの扱いに時間がかかりすぎる傾向がある。それらのツールにはAudit trail機能もなく、結果を理解したり解釈する以前に、データの分析にも時間がかかる。このような場合、Patient Profilesを使うと、データ素早く表示し、理解しやすいよう各患者のプロフィールや研究データをグラフ化したり表にしたりできるので便利である。

**(注)Patient Profileの使用詳細(チュートリアル)については別添を参照。**

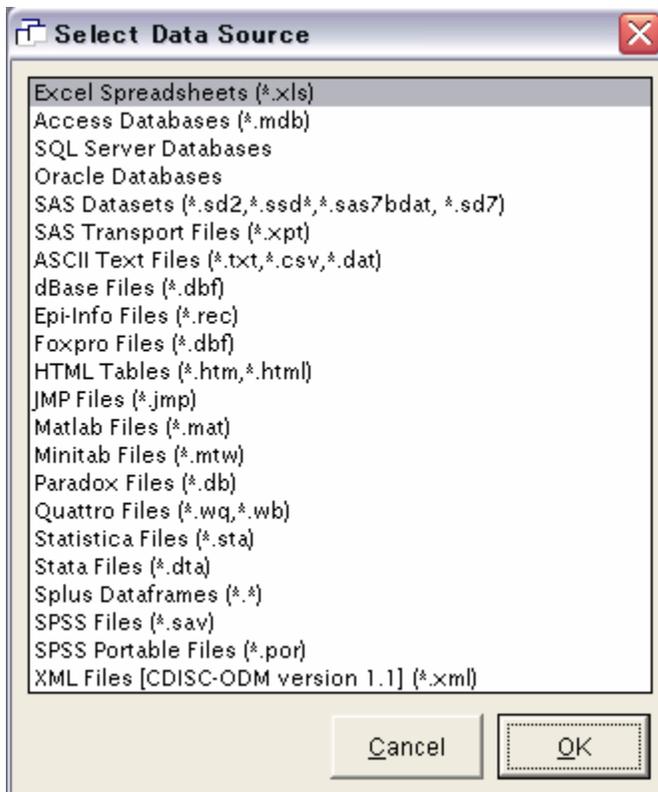
- 色々なファイル形式に対応し、それぞれのソフトがインストールされていなくても、データファイルのみで読み込みと表示が可能。
- データの操作が簡単で柔軟。
- レポートやテンプレートを作成し、.xmlで出力。
- いつでもデータを追加できる。
- 更新データを読み込むと自動的に反映。
- レポートビューとデザインビューをボタン1つでトグルできるため、確認しつつレポートを作成できる。
- レポートはいつでも編集可能。

<メニューサンプル>

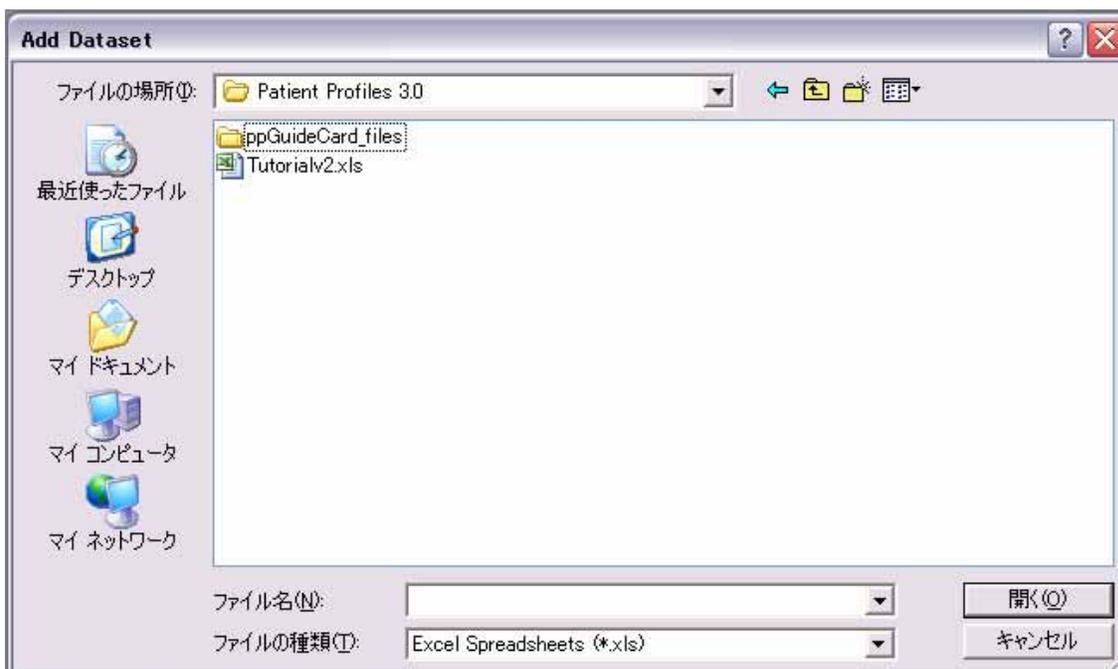
ここでは、アレルギー治療薬研究での出力サンプル(以下の10グループ)を示します。

1. Demo: 人口統計学的変数、排尿症状スコアの基線、センター
2. Diary: 2週間毎日症状のスコアが記録されたダイアリーカードから得たデータ
3. Diary2: 2週間毎日症状のスコアが記録されたダイアリーカードから得たデータ
4. Clinic: 調査員が診療所を訪問して得た記録されたデータ
5. Clinic2: 調査員が診療所を訪問して得た記録されたデータ
6. Labs: 実験室での値
7. Labs2: 実験室での値
8. Adverse Events: 研究期間中に起きた各有害事象につき1記録
9. ConMeds: 研究期間中に使われた併用薬
10. StudyMeds: 研究期間中に使われた研究用の薬

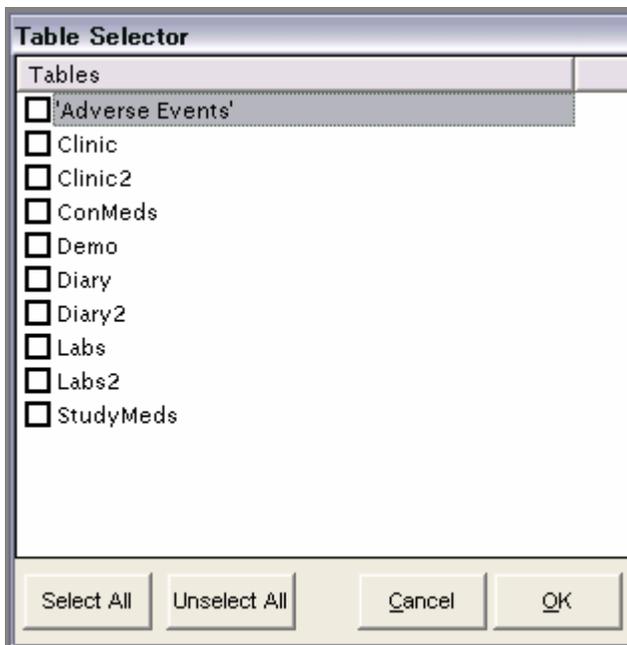
データはExcelファイル、SAS、CDISC XMLファイルなどから読み込みができます。



・読み込むファイルの指定メニュー



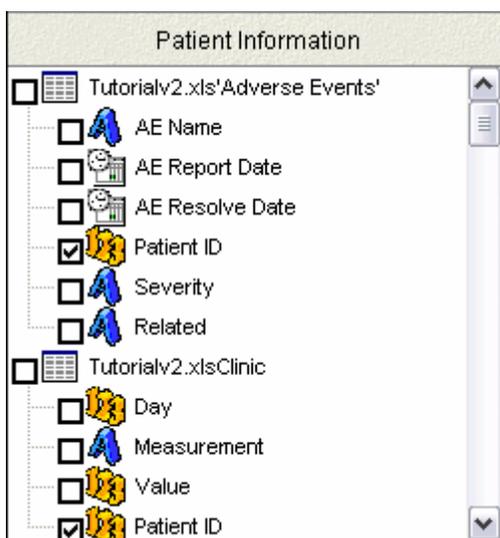
・Excel ファイルのテーブル指定メニュー



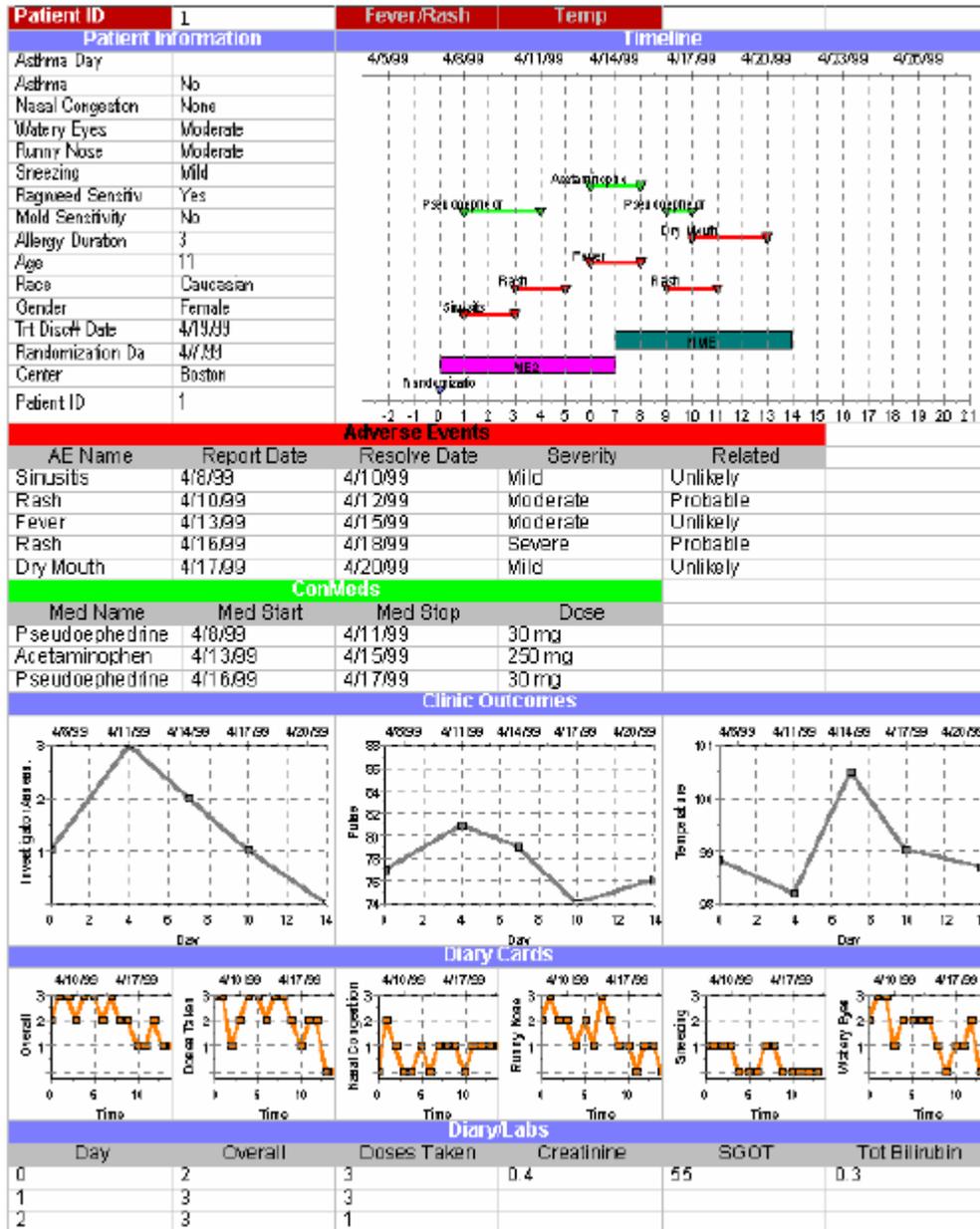
・デザインウィンド



・Report View 項目の選択メニュー



·Patient View 画面



### 3.9 比較一覧表

#### CDISC 関連製品一覧表

| No                       | ソフト名                               | バリデータ | 変換ツール | ビューア | 作成ツール | eCTDツール | 対応モジュール  | 備考  |
|--------------------------|------------------------------------|-------|-------|------|-------|---------|----------|---|
| 1. Meta-Xceed Inc.(MXI)  |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | Sy/Validate                        |       |       |      |       |         |          | SASを含む治験データの電子化ツール及びCDISCデータセット作成ツール。SDTMデータモデルをフルサポート。 |
|                          | Transdata                          |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | CDISC Builder                      |       |       |      |       |         | SDTM     |   |
|                          | Define doc                         |       |       |      |       |         |          |   |
| 2. Data Ceutics, Inc.    |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | CR Toolkit                         |       |       |      |       |         |          | SAS PROC CDISCの結果をレポート。                                 |
|                          | Report Portal                      |       |       |      |       |         |          |   |
| 3. XML4Pharma            |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | The Lab ASCII to Lab XML Converter |       |       |      |       |         | Lab      |   |
|                          | The CDISC ODM Checker              |       |       |      |       |         | ODM      | CDISCメンバーには無償提供。  |
|                          | The CDISC ODM Study Designer       |       |       |      |       |         | SDTM/ODM |   |
|                          | The CDISC ODM Viewer               |       |       |      |       |         | ODM      |   |
| 4. CSS Informatics       |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | OC2SDS                             |       |       |      |       |         | SDTM     | Oracle Clinical   |
| 5. Assero Limited        |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | ODMConform                         |       |       |      |       |         | ODM      |   |
|                          | ODMTest                            |       |       |      |       |         | ODM      |   |
| 6. SAS Institute         |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | PROC CDISC                         |       |       |      |       |         | ODM      | SASプログラム用プロシージャ   |
| 7. Lincoln Technology    |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | WebSDM                             |       |       |      |       |         | SDTM     | FDAとCRADAが開発  |
| 8. Statistical Solutions |                                    |       |       |      |       |         |          |   |
|                          | Patient Profile                    |       |       |      |       |         | ODM      |   |

# 添付資料 C-3

平成17年度日本医師会治験促進センター治験推進研究事業

治験の IT 化の現状と課題（主任研究者：木内貴弘）

委託調査報告書

病院情報システムへの  
CDISC インターフェイス実装費用の概算試算

平成18年3月

住商情報システム株式会社

# 目次

|  |    |
|--|----|
| 1 . 目的 .....                             | 1  |
| 2 . 病院情報システムの概要 .....                    | 1  |
| 2 . 1 病院情報システム .....                     | 1  |
| 2 . 2 病院情報システムの機能構成 .....                | 2  |
| 2 . 3 病院情報システムの事例 ( その 1 ) .....         | 3  |
| 2 . 4 病院情報システムの事例 ( その 2 ) .....         | 4  |
| 3 . 病院情報システムへのCDISCインターフェースの実装 .....     | 5  |
| 3 . 1 概要 .....                           | 5  |
| 3 . 2 スコープの検討 .....                      | 5  |
| 3 . 2 . 1 検討の方向性 .....                   | 5  |
| 3 . 2 . 2 C R F の取扱いについて .....           | 7  |
| 3 . 2 . 3 病院情報システムのモデル .....             | 7  |
| 3 . 3 病院情報システムへのCDISCインターフェースの実装工程 ..... | 8  |
| 3 . 4 病院情報システムデータベースへの治験関連情報の格納 .....    | 9  |
| 3 . 5 病院情報システムへの治験関連機能の追加 .....          | 10 |
| 3 . 5 . 1 試験情報の入力・管理機能 .....             | 10 |
| 3 . 5 . 2 被験者情報の入力・管理機能 .....            | 10 |
| 3 . 5 . 3 被験者一覧機能 .....                  | 10 |
| 3 . 5 . 4 患者が治験中であることの識別機能 .....         | 11 |
| 3 . 5 . 5 オーダが治験目的であることの識別機能 .....       | 11 |
| 3 . 5 . 6 その他治験ごとに特有な情報の入力テンプレート機能 ..... | 11 |
| 3 . 5 . 7 治験クリティカルパス機能 .....             | 12 |
| 3 . 5 . 8 治験セキュリティ機能 .....               | 12 |
| 3 . 5 . 9 CDISC制御情報入力機能 .....            | 12 |
| 3 . 6 CDISCフォーマット出力機能の作成 .....           | 13 |
| 3 . 7 治験対応病院情報システムの利用の流れ .....           | 14 |
| 3 . 8 実装費用試算 .....                       | 16 |

- 別添 1      Web 版電子カルテシステム事例 (「APIUS ECRU」)  
別添 2      クリティカルパスシステム事例 (「Medical Compass」)

## 1. 目的

日本国内において実施される治験については、医療機関内の病院情報システム、特に電子カルテと治験システムを連携または統合させてデータの電子化を実施している施設は多くない。電子カルテ及び治験システムを利用していない施設もあるので、ここでは、病院情報システムと治験システムとを連携させ治験のIT化を取り込んだシステムについて検討し、その概算費用について試算することとした。

本報告書では、最近のIT技術の進化を考慮し、電子カルテシステムをweb型のシステムを前提とし、それに治験システムを統合させたシステムで検討することとした。

## 2. 病院情報システムの概要

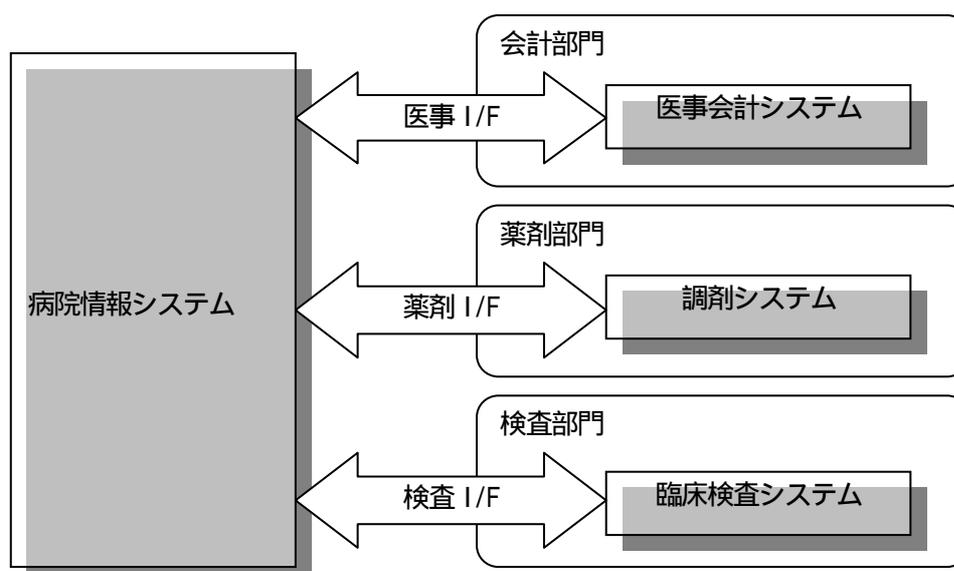
### 2.1 病院情報システム

当報告書において題材とする「病院情報システム」とは、病院内にて稼動し、診療情報の入力・伝達・保存を行うシステムで、次のような機能を備えている。

- ・オーダーリング機能  
各種オーダーを発行する機能。
- ・電子カルテ機能  
患者病歴やアレルギー、診療記録などを登録・管理する機能。
- ・看護支援機能  
バイタルサインや看護ケアの登録参照、その他看護業務を支援する機能。

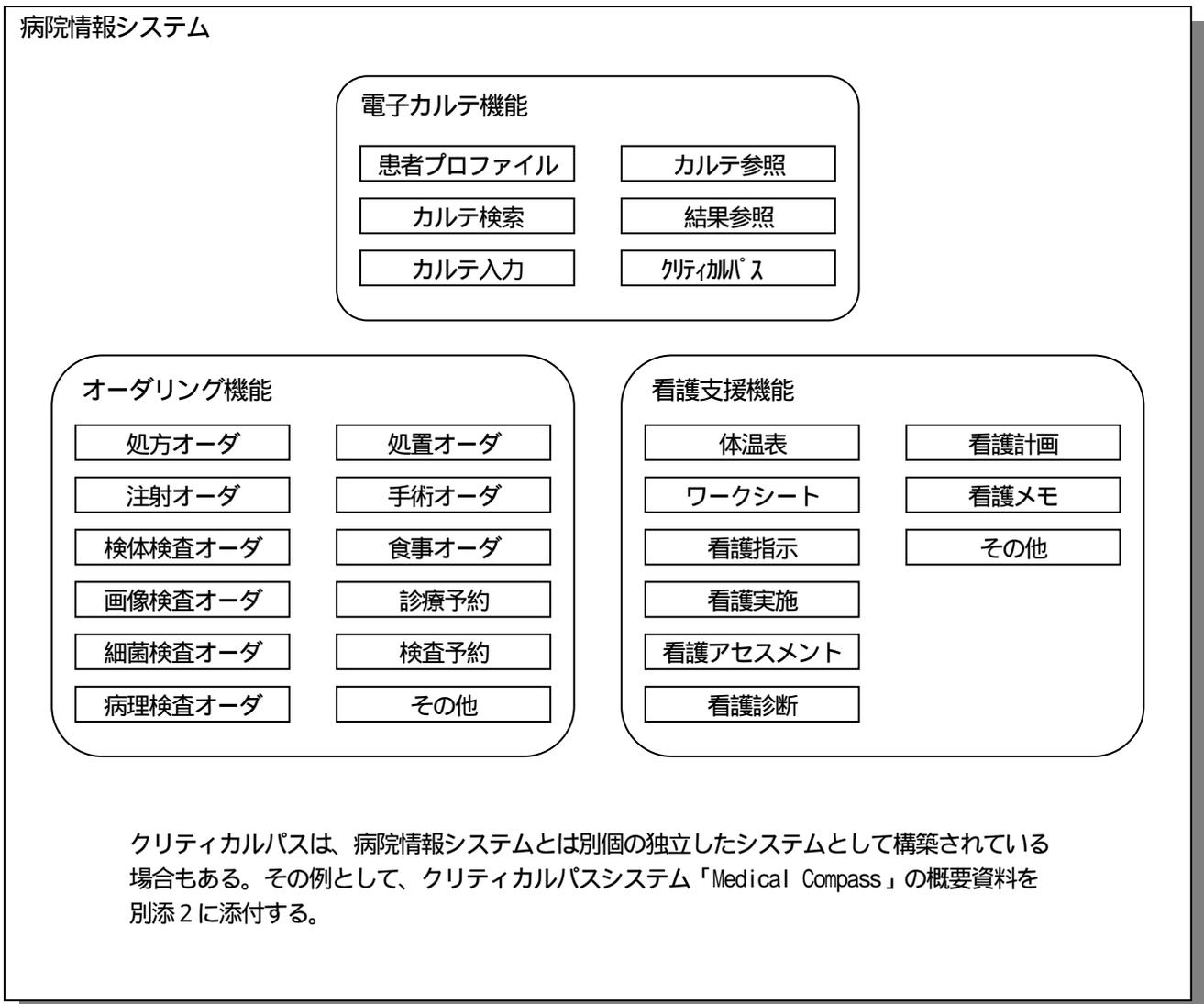
病院情報システムのユーザーは、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、放射線技師、管理栄養士、各種療法士、ケースワーカー、医療事務等、病院内で医業に携わる職種の大半に渡る。

また、病院情報システムは、院内の医事会計システムや各部門システム等と連携（インターフェースで接続）して運用されている。これによって、例えば、病院情報システムでオーダーを入力するだけで会計部門側で診療コストの算定が可能になるなど、利便性を高めている。



## 2.2 病院情報システムの機能構成

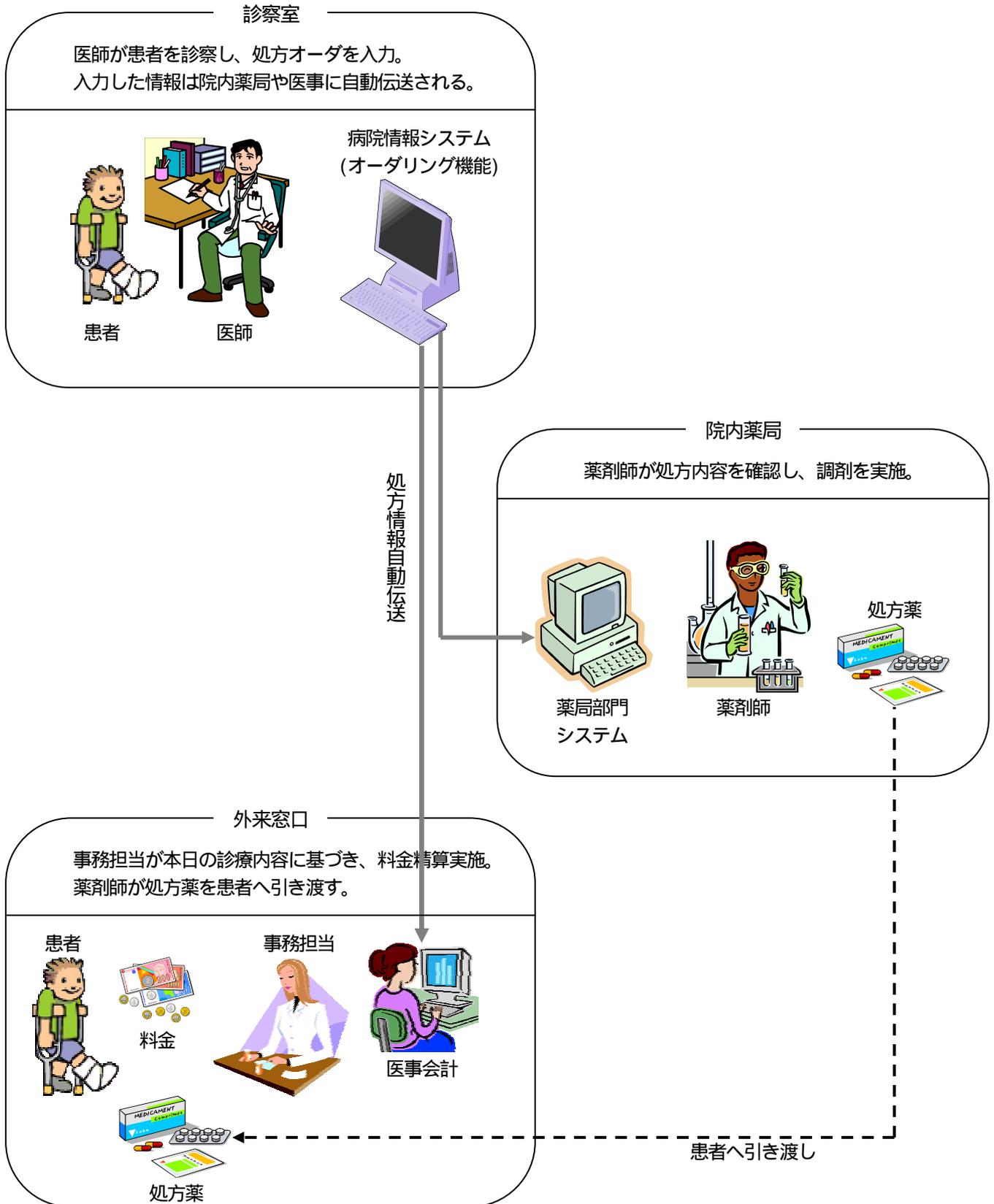
病院情報システムが装備している主な機能を下図に示す。



後続の章では、病院において、上記のような機能群を使用して病院情報システムがどのように運用されているかの事例を示す。

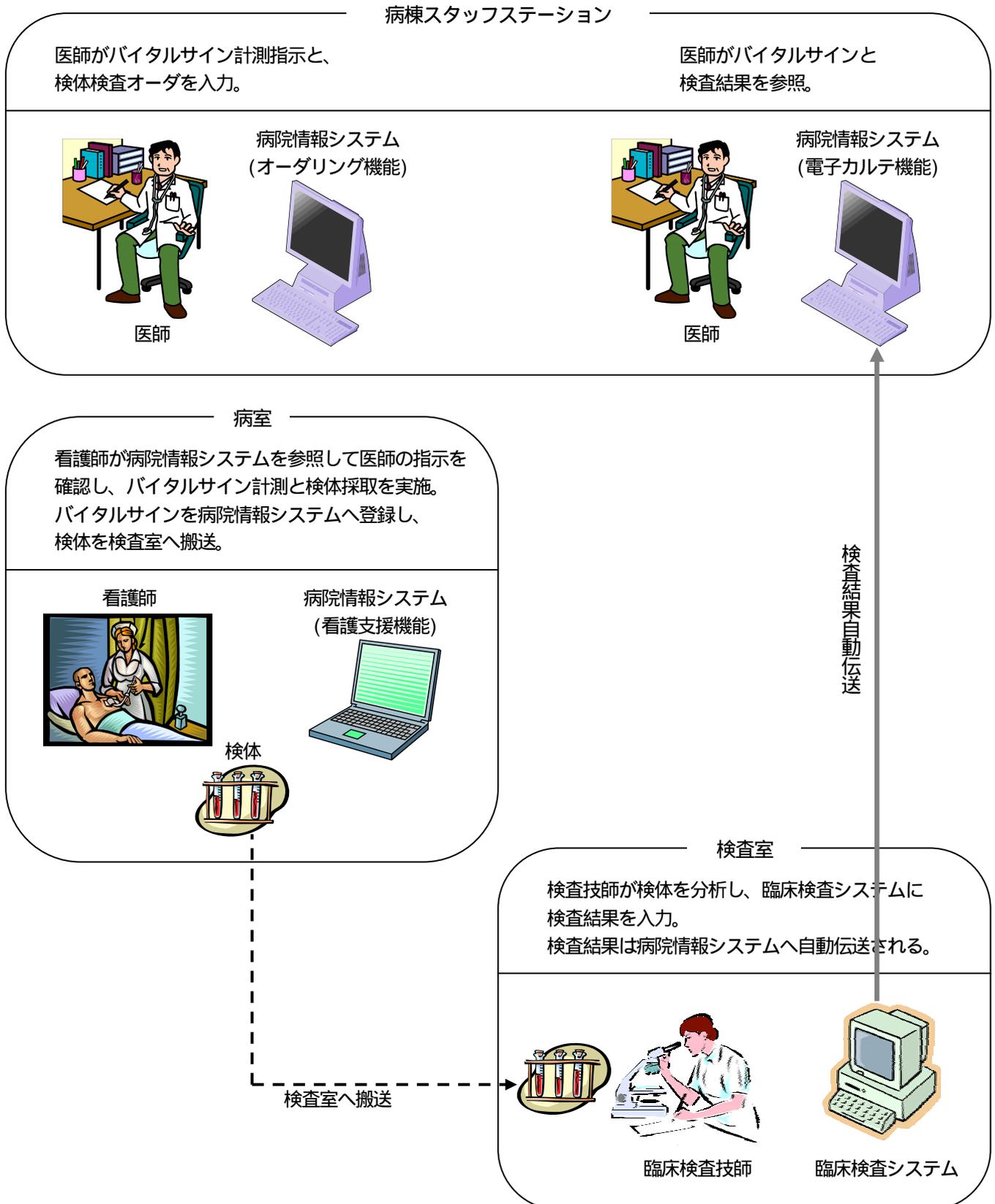
### 2.3 病院情報システムの事例（その1）

病院情報システムがどのように使用されるかの例として、外来患者へ院内処方を出す（院内薬局で薬を用意し患者へ渡す）場合のおおよその流れを下に示す。



## 2.4 病院情報システムの事例（その2）

病院情報システムがどのように使用されるかの例として、入院患者のバイタルサイン計測と検体検査（採血検査等）を行う場合のおおよその流れを下に示す。

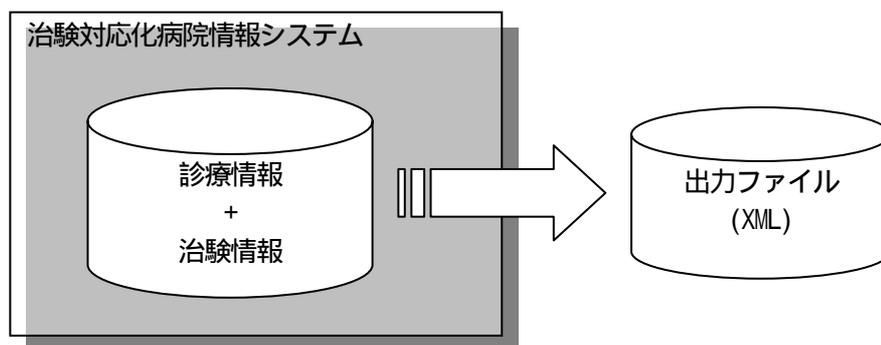


### 3. 病院情報システムへの CDISC インターフェースの実装

#### 3.1 概要

病院情報システムを治験対応化し、そこから治験データを抽出し、CDISC フォーマットの外部ファイルへ出力するインターフェースを実装する。

なお、ここで言う治験データとは、症例報告書 (CRF) に記載すべきデータを指す。



#### 3.2 スコープの検討

##### 3.2.1 検討の方向性

病院情報システムに CDISC インターフェースを実装する方針としては、下記の 2 案が考えられる。

< 案 1 >

既存の病院情報システムと既存の治験システムを連携させた上で、治験システムから治験データを出力する案。

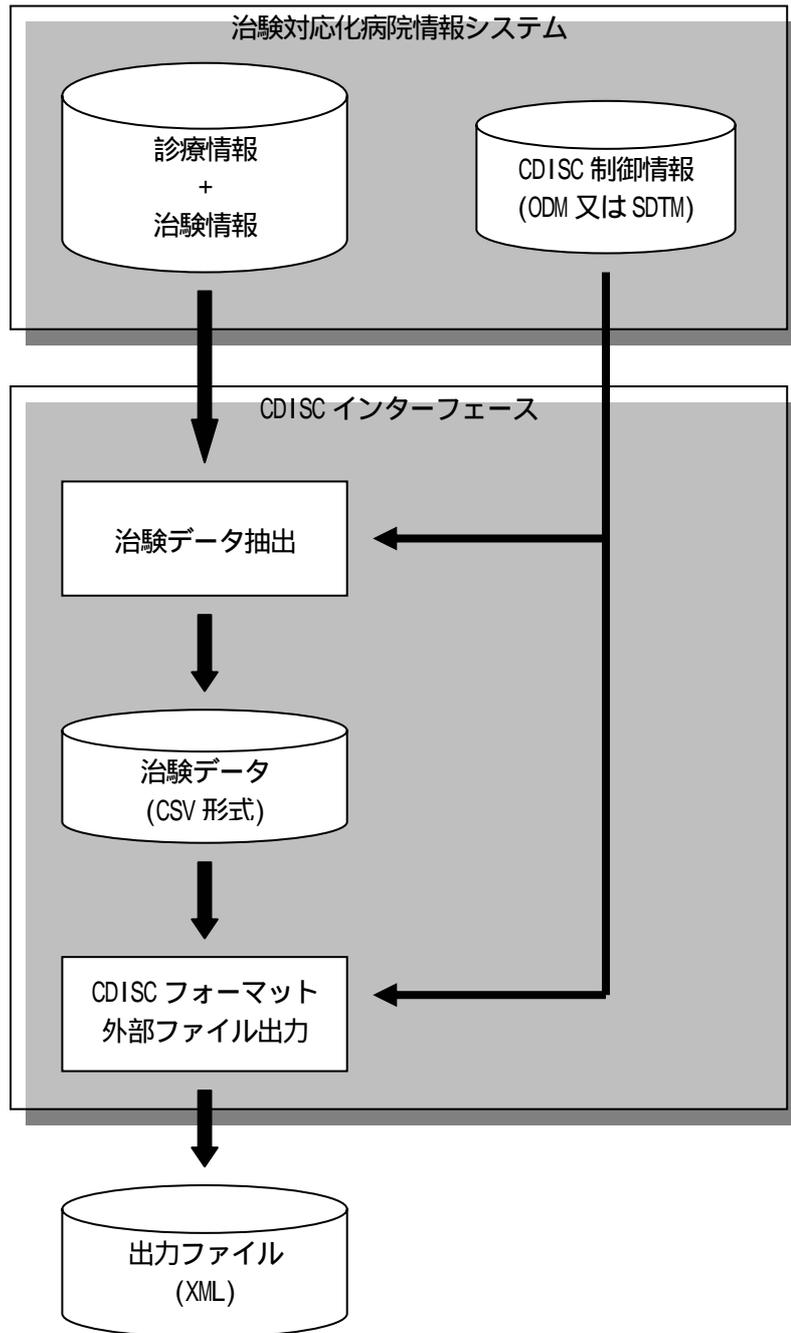
< 案 2 >

既存の病院情報システム内に治験関連機能を追加し、病院情報システムから治験データを出力する案。

ただし < 案 1 > の場合は、

- ・病院情報システムと治験システムの連携が、システムの的にも運用面でも煩雑で難しい。
  - ・病院情報システムと治験システムの組み合わせごとに連携の仕組みを構築する必要が出てくる。
- といった点が実現にあたって障害となることが予想されるため、以降では < 案 2 > を検討することとする。

< 案 2 > のシステムイメージを次図に示す。



### 3.2.2 CRFの取扱いについて

当面の間は紙媒体でのCRFが必要になると考えられるため、3.2.1に示した出力ファイルを取り込み、所定の報告書様式に整形して印刷するツールが必要となると思われる。例えば製薬メーカーが所持するEDCシステム等が挙げられる。報告書様式は試験毎に異なるため、試験ごとにメンテナンスが必要となる。



### 3.2.3 病院情報システムのモデル

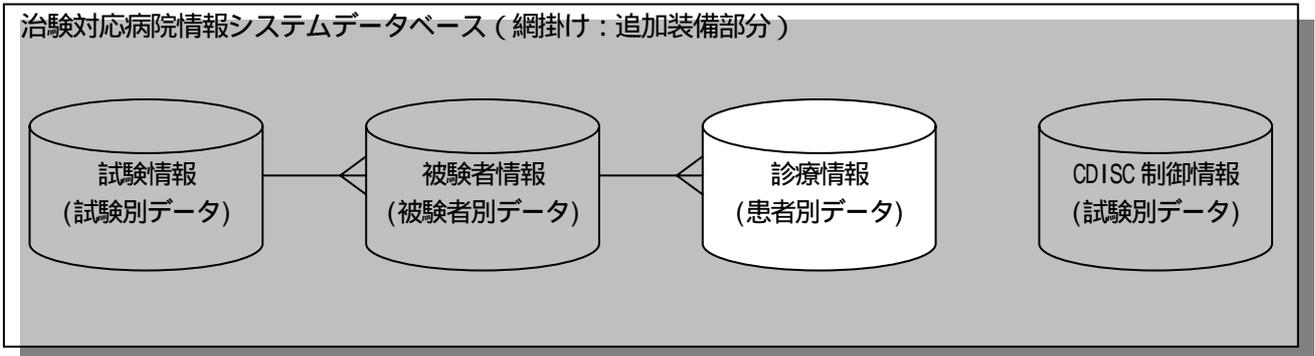
第2章に示したような機能を備えた病院情報システムとして、Web 型電子カルテシステムをモデルとする。なお、Web 型電子カルテの事例として「APIUS Ecrú」の紹介資料を添付する。

### 3.3 病院情報システムへのCDISC インターフェースの実装工程

病院情報システムへのCDISC インターフェースの実装は、下記(1)～(3)の工程によって実現される。

#### (1) 病院情報システムデータベースへの治験関連情報の格納

病院情報システムがデータベースへ格納している診療情報に加えて、治験関連情報を追加格納する。治験関連情報は大きく分けて、試験情報、被験者情報、CDISC 制御情報の3種類がある。

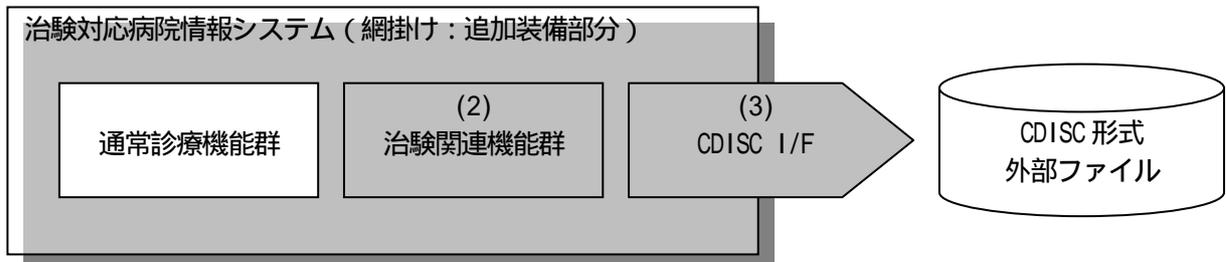


#### (2) 病院情報システムへの治験関連機能の追加

病院情報システムが本来装備している診療機能群（オーダリング、電子カルテ、看護支援）に加えて、治験データを入力・管理するための治験関連機能群を追加装備する。

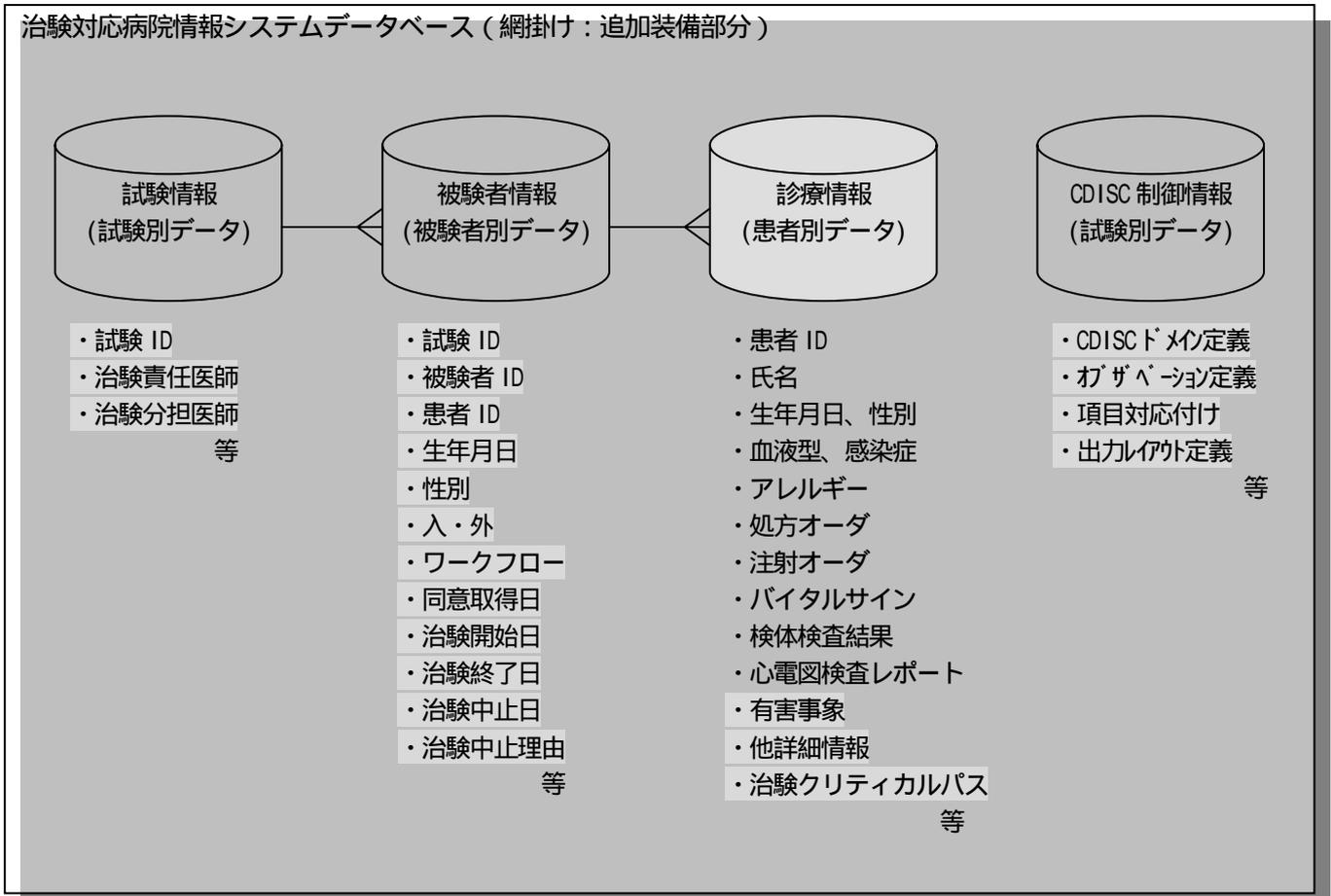
#### (3) CDISC フォーマット出力機能の作成

治験データを外部ファイルへと出力するインターフェースを作成する。



### 3.4 病院情報システムデータベースへの治験関連情報の格納

病院情報システムの治験対応化のため、下記のような情報を格納する。



診療情報のデータベースと治験関連情報のデータベースを分けるのではなく、両者を1つのデータベースに統合する。これによって、シームレスな情報の利用が可能となる。

### 3.5 病院情報システムへの治験関連機能の追加

病院情報システムの治験対応化のため、以下のような機能を追加装備する。

#### 3.5.1 試験情報の入力・管理機能

試験情報（試験 ID、治験責任医師、治験分担医師等）の、入力や閲覧を行うための機能。以下に具体的な機能の例を挙げる。

- 試験情報の入力
- 試験情報の一覧
- 試験情報の検索
- 試験情報の参照

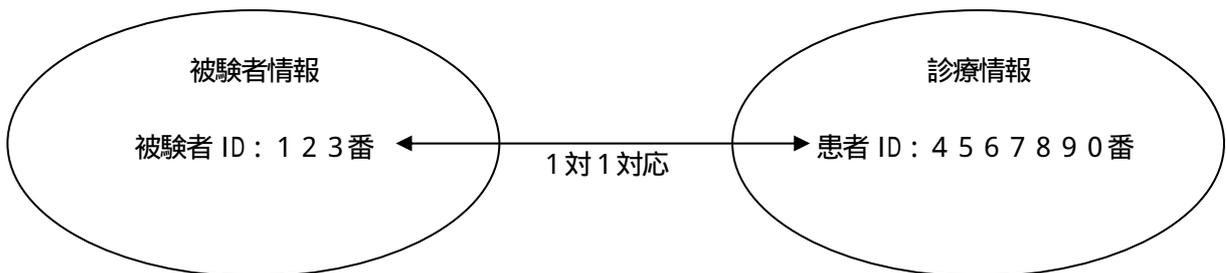
#### 3.5.2 被験者情報の入力・管理機能

被験者情報（被験者 ID、入・外、同意取得日、治験開始日等）の、入力や閲覧を行うための機能。以下に具体的な機能の例を挙げる。

- 被験者情報の入力
- 被験者情報の検索
- 被験者情報の参照
- 被験者 ID と患者 ID の紐付け
- 治験ワークフロー作成、閲覧
- 治験開始、投薬開始、投薬終了等の治験ステータス設定
- 治験来院回数の管理  
病院情報システムが備えている、診療予約機能と連動することが考えられる。
- 治験来院通知書印刷  
診察室等で患者へ手渡し、会計時に患者が窓口へ提示して、負担軽減金等の精算根拠とする印刷物。

補足

被験者情報のキーは被験者 ID、診療情報のキーは患者 ID。両者は 1 対 1 に対応する。



#### 3.5.3 被験者一覧機能

被験者の一覧を表示するための機能。以下に具体的な機能の例を挙げる。

- 被験者の一覧
- 治験ステータスの一覧
- 患者画面への遷移機能  
一覧上で選択した患者の診療情報画面（オーダリングや電子カルテ等）へ遷移する。

### 3.5.4 患者が治験中であることの識別機能

患者一覧画面、オーダー画面、電子カルテ画面、看護画面等において、患者が治験中であることを色や印で容易に識別できる機能。

### 3.5.5 オーダーが治験目的であることの識別機能

オーダーごとに、試験との紐付けや、費用負担者の選択を行う機能。以下に具体的な機能の例を挙げる。

- オーダーと試験 ID の紐付け
- オーダーごとの費用負担者の区分け  
病院情報システムが備えている、保険の選択機能を拡張して、治験の費用負担者も選択できるようにすることが考えられる。

### 3.5.6 その他治験ごとに特有な情報の入力テンプレート機能

治験ごとに特有な情報の入力方法として、テンプレート機能を使用する。以下に具体的な機能の例を挙げる。

- 治験向けテンプレート作成  
ユーザーが、システム開発者の支援を必要とせずに、特定の試験 ID に紐付けてテンプレートを作成可能であること。
- テンプレートのエレメント（入力ボックス等の部品）の入力時値チェック  
エレメントに入力された値が妥当かどうかのチェックを行う機能。桁数チェック、範囲チェック、日付チェック等。

補足

テンプレートの簡単なサンプルを下に示す。「観察日」や「身長」などの、部品1つ1つをエレメントと呼ぶ。

### 3.5.7 治験クリティカルパス機能

治験全体や、1Visitのみ等、任意の期間で、ユーザーが作成・運用可能なクリティカルパス機能。

### 3.5.8 治験セキュリティ機能

治験データの保護を目的とした機能。以下に具体的な機能の例を挙げる。

- 患者個人情報（氏名、年齢等）を伏せた状態でのカルテ参照  
製薬会社側の担当者等がカルテ参照を行う場合に必要な機能。
- 治験責任医師、分担医師のみが当該治験薬をオーダ可能  
治験薬品をパスワードで保護する等の方法が考えられる。

### 3.5.9 CDISC 制御情報入力機能

次章で述べる CDISC フォーマット外部ファイルへの出力処理において、治験データを ODM または SDTM へ変換するために必要となる、定義情報を入力する機能。具体的には、病院情報システムのデータベースに格納されている様々なデータの中で、どのデータが当該試験の治験データなのかを定義し、その治験データをどのような順序・レイアウトで CDISC フォーマット外部ファイルへ出力するのかを定義する。

以下に、より具体的な機能の例を挙げる。

- 試験ごとの CDISC 定義登録（CDISC ドメイン、オブザベーション等の定義情報）
- 当該試験に紐付けられたオーダデータに含まれる各種項目と、CDISC 項目の対応付け
- 当該試験に紐付けられた検査結果データに含まれる各種項目と、CDISC 項目の対応付け
- 当該試験に紐付けられたテンプレートの各エレメントと、CDISC 項目の対応付け
- 出力ファイルのデータレイアウトの定義登録

### 3.6 CDISC フォーマット出力機能の作成

治験データの CDISC フォーマットへの出力は、ユーザーの操作をトリガーとして、次のような流れで行う。

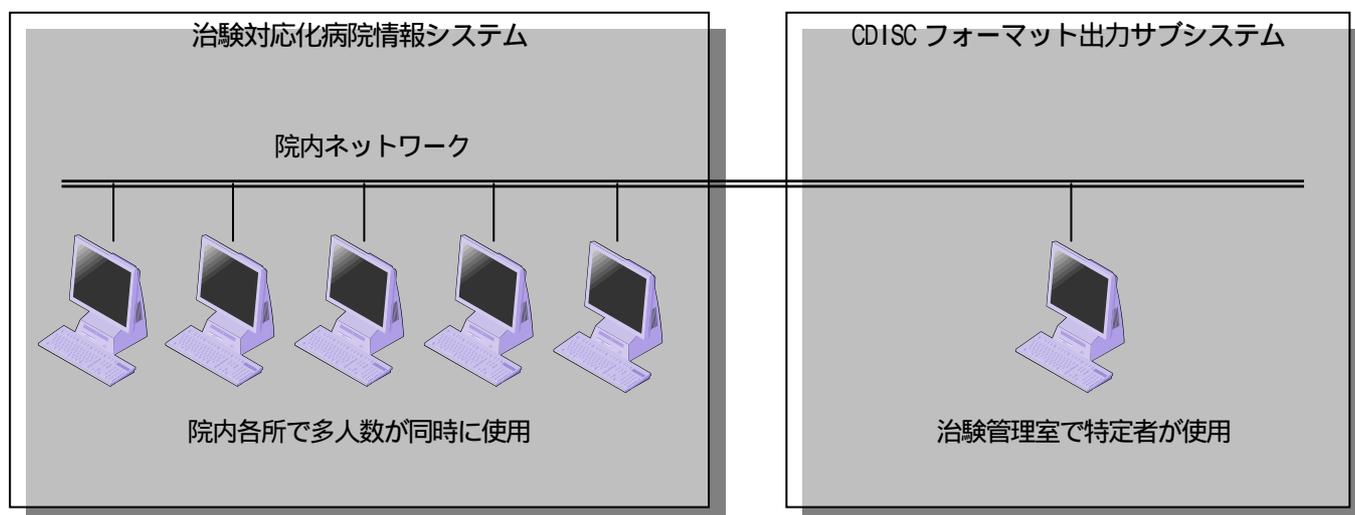
#### (1) 治験データの収集

治験対応病院情報システムに格納されている情報から、当該 CRF に必要なデータを、CDISC 制御情報に従って、抽出する。

#### (2) CDISC フォーマットへの出力

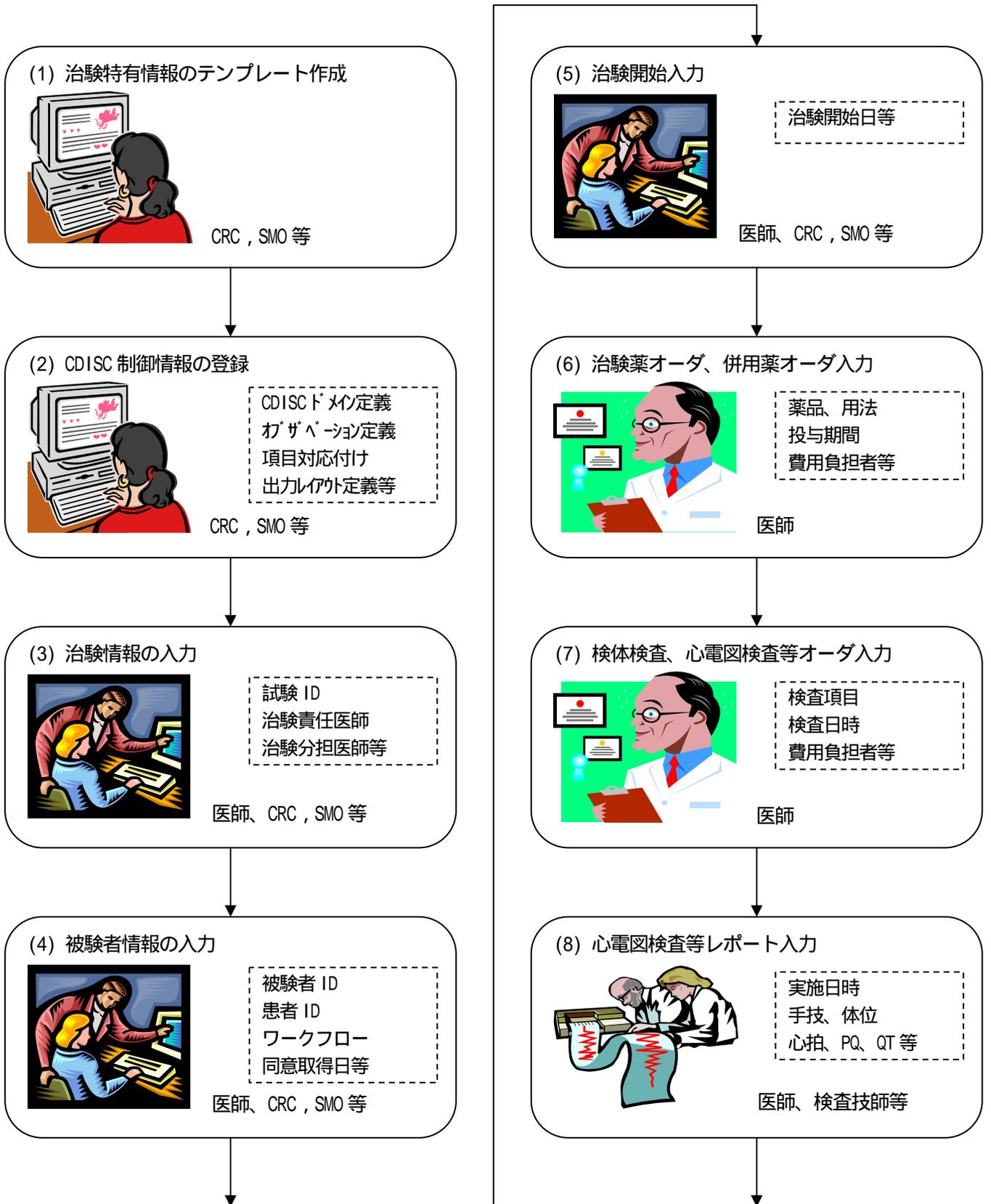
収集した治験データを、CDISC フォーマットで外部ファイル (XML) へ出力する。

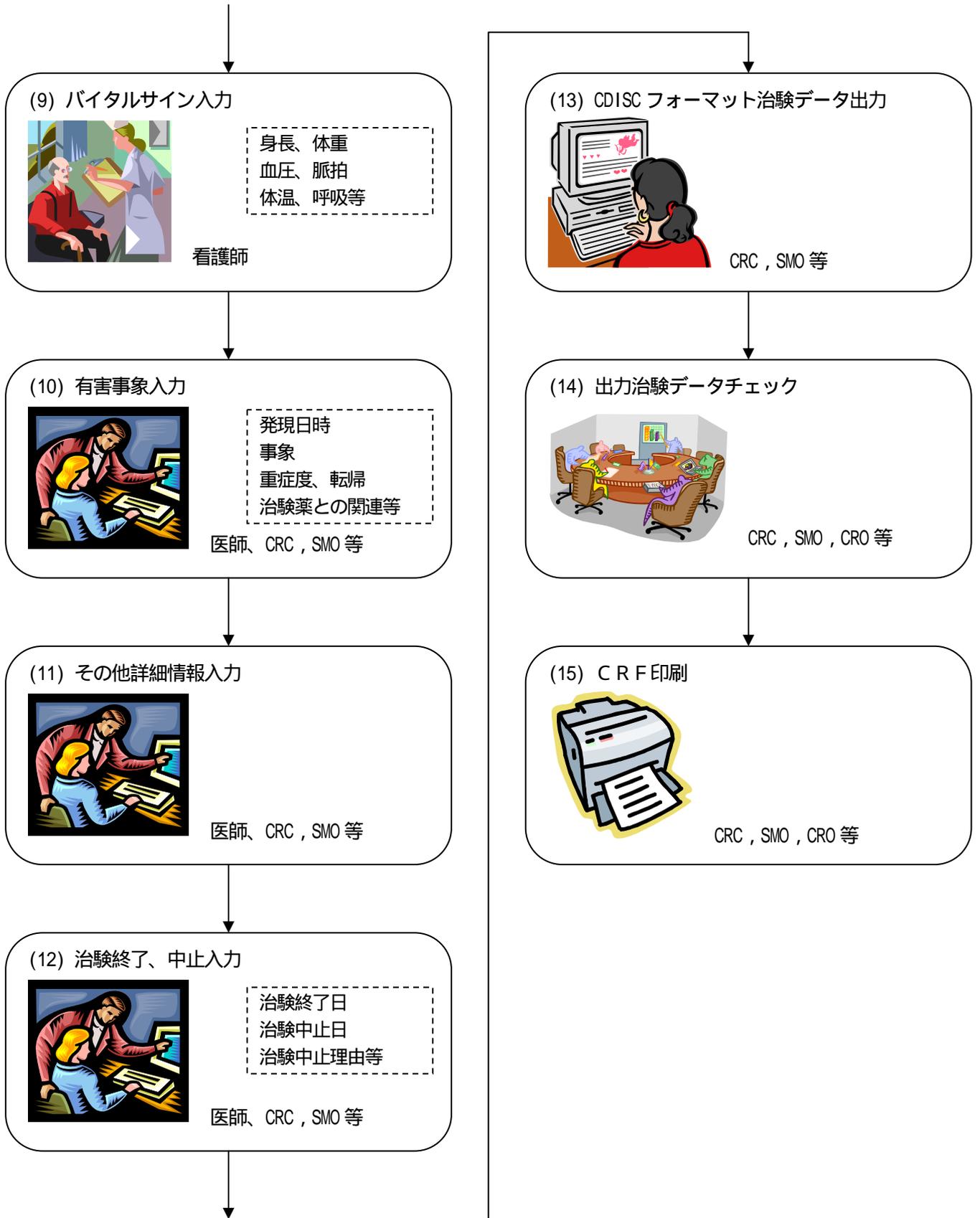
この一連の処理を行う機能は、高い機密性が要求されること、病院内の特定場所のみで使うと考えられることから、病院情報システムとは分離したサブシステムとして構築し、病院内の特定場所 (治験管理室等) でのみ使用可能とする。



### 3.7 治験対応病院情報システムの利用の流れ

治験対応化した病院情報システムを使用する流れの例を下に示す。





### 3.8 実装費用試算

以上検討したシステム案を実装するための概算費用は下記のように見積もられる。

但し、ハードウェア・ミドルウェア・保守費用は含まない。また、病院情報システム本体や、それに関わる費用は含まない。

| 工程 / 作業内容                           |                                 | 概算費用<br>(単位：千円) |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>1. 要件定義</b>                      | (約 15 ~ 20 人月)                  | <b>30,000</b>   |
| 1) システム要件のヒアリング                     | ユーザーに対して、システム仕様、システム運用をヒアリングする。 |                 |
| 2) システム仕様の決定                        | 画面の構成、機能の概要、データ構造等を検討・決定する。     |                 |
| 3) システム運用の決定                        | 運用フロー、運用規約等を検討・決定する。            |                 |
| <b>2. 病院情報システムデータベースへの治験関連情報の格納</b> | (約 15 ~ 20 人月)                  | <b>30,000</b>   |
| 1) データベース設計                         | 試験情報、被験者情報、CDISC 制御情報等の設計を行う。   |                 |
| 2) データベース実装                         | データベース設計に従い、データベースを構築する。        |                 |
| <b>3. 病院情報システムへの治験関連機能の追加</b>       | (約 40 ~ 50 人月)                  | <b>80,000</b>   |
| 1) プログラム設計                          | システムの基本設計、詳細設計を行う。              |                 |
| 2) プログラム開発                          | プログラミングを行う。                     |                 |
| 3) プログラム単体テスト                       | プログラム単体での動作検証と、不具合対応を行う。        |                 |
| <b>4. CDISC フォーマット出力機能の作成</b>       | (約 15 ~ 20 人月)                  | <b>30,000</b>   |
| 1) プログラム設計                          | システムの基本設計、詳細設計を行う。              |                 |
| 2) プログラム開発                          | プログラミングを行う。                     |                 |
| 3) プログラム単体テスト                       | プログラム単体での動作検証と、不具合対応を行う。        |                 |
| <b>5. システムテスト</b>                   | (約 15 ~ 20 人月)                  | <b>30,000</b>   |
| 1) プログラム結合テスト                       | プログラムを結合して動作検証と、不具合対応を行う。       |                 |
| 2) スルーテスト                           | テストシナリオを作成して、実運用に近い試験運用を行う。     |                 |
| <b>6. システムバリデーション</b>               | (約 10 ~ 15 人月)                  | <b>20,000</b>   |
| 1) システム仕様との適合性検証                    | 要件定義フェーズで決定したシステム仕様との適合性を検証する。  |                 |
| 2) システム運用との適合性検証                    | 要件定義フェーズで決定したシステム運用との適合性を検証する。  |                 |
| <b>7. 導入作業</b>                      | (約 10 ~ 15 人月)                  | <b>20,000</b>   |
| 1) システムインストール                       | システムを現地環境にインストールし、各種設定を施す。      |                 |
| 2) 初期データ設定                          | システムの稼動に必要なデータを設定する。            |                 |
| 3) 操作説明                             | ユーザーに対して操作説明会を実施する。             |                 |
| 4) 運用リハーサル                          | ユーザーと共同で試験運用を行う。                |                 |
| 5) 導入時バリデーション                       | ユーザーと共同でバリデーションを行う。             |                 |
| <b>計</b>                            |                                 | <b>240,000</b>  |

# 添付資料 C-4

平成17年度日本医師会治験促進センター治験推進研究事業

治験のIT化の現状と課題（主任研究者：木内貴弘）

## 委託調査報告書

### データセンター側（製薬企業など）の 臨床試験管理システムへの CDISC インターフェイス実装費用の概算試算

平成18年3月

住商情報システム株式会社

# 目次

|  |   |
|--|---|
| 1. 目的 .....                              | 1   |
| 2. 臨床データ管理システムの概要 .....                  | 1   |
| 3. CDISC インターフェース .....                  | 3   |
| 3.1 要求仕様の整理 .....                        | 3   |
| 3.1.1 出力対象とする CDISC データモデル .....         | 3   |
| 3.1.2 入力対象とする臨床データ管理システムの検討 .....        | 3   |
| 3.1.3 その他運用上の要求仕様の検討 .....               | 3   |
| 3.1.4 スコープ（開発対象範囲）の検討 .....              | 4   |
| 3.1.5 想定される問題点・課題の整理 .....               | 4   |
| 3.2 大手製薬企業を対象とした仕組みの検討 .....             | 5   |
| 3.2.1 Clintrial4 とのインターフェース検討 .....      | 5   |
| 3.2.2 Oracle Clinical とのインターフェース検討 ..... | 6   |
| 3.2.3 大手製薬企業向けインターフェース実装イメージ .....       | 6   |
| 3.3 中小製薬企業・医療機器・臨床研究等を対象とした仕組みの検討 .....  | 7   |
| 3.3.1 Office2003 を使用したインターフェース検討 .....   | 7   |
| 3.3.2 オープンソースの利用 .....                   | 8   |
| 3.3.3 中小企業向けインターフェース実装イメージ .....         | 8   |
| 3.4 システム開発手順 .....                       | 9   |
| 3.4.1 基本的なマイルストーン .....                  | 10  |
| 3.4.2 推敲と製作反復プロセスの適用（個別開発プロセス） .....     | 10  |
| 3.5 作業タスク、開発スケジュール及び概算費用 .....           | 11  |
| 別添 1                                     | CLINTRIAL 説明資料「CLINTRIAL 4.3 の概要」                 |
| 別添 2                                     | Oracle Clinical 説明資料「Overview of Oracle Clinical」 |
| 別添 3                                     | SAS 説明資料「An Introduction to CDISC」                |
| 別添 4                                     | MySQL 説明資料「MySQL 技術概要」                            |

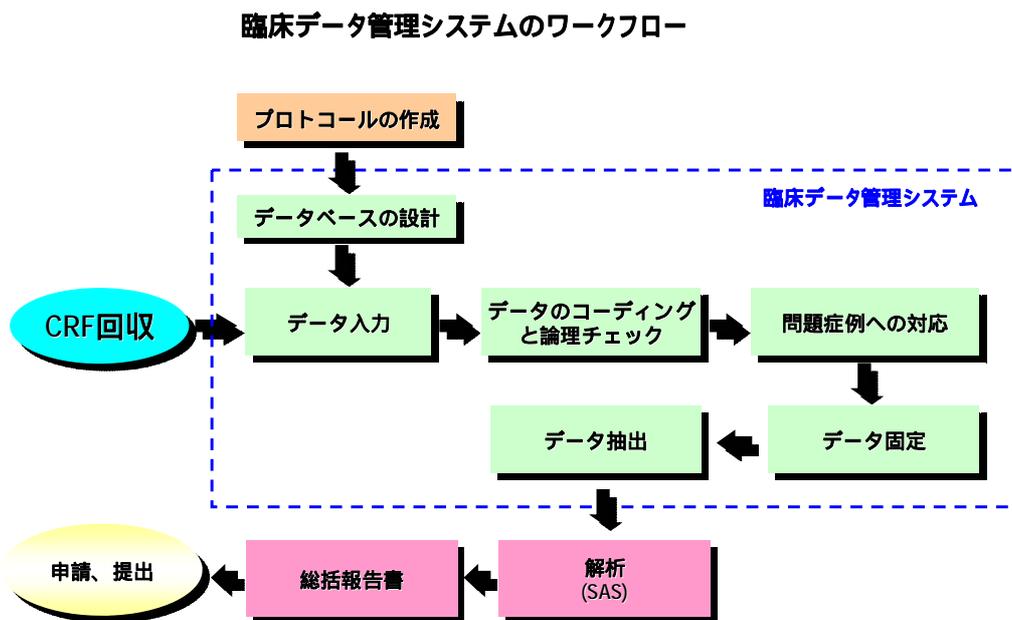
## 1. 目的

日本国内の製薬企業においては、治験データを取り扱うために臨床データ管理システムを、殆どの企業で導入している。しかしながら、CDISC での申請については、臨床データ管理システムへのインターフェースが推進されていないこともあり、十分整備されていない。今回、日本国内における臨床データ管理システムへの CDISC インターフェースを検討し、今後の臨床データ管理システムに対して標準データの取扱いができるシステムについて試算を行う。

## 2. 臨床データ管理システムの概要

臨床データ管理システムは、治験データの入力 DB 設計からデータ入力、コーディング、論理チェック、データ固定、データ抽出までを一連で行えるシステムである。

下記に臨床データ管理システムの概要を示す。



主な機能としては、次のような機能が含まれる。

### (1) データ定義設計

- ・ プロトコル毎のデータ定義を設定する。
- ・ データ定義作成または修正時に、DB テーブルの自動作成または変更ができ、データ入力時に使用するコード辞書参照用のフォーマットの自動割り当てを行う。

(2)コード辞書管理

- ・コード辞書は、共通またはプロトコール2階層で管理ができる。
- ・MeDRAなどの辞書についてのバージョン管理が可能。

(3)入力画面作成

- ・デフォルトの入力画面の自動作成を行う。
- ・画面レイアウトはユーザ側で自由に編集することが可能。

(4)データ入力

- ・入力設計支援で定義したプロトコル単位のデータ定義別にデータ入力を行う。
- ・データ入力の基本は、ダブルエントリとする。但し、シングルエントリも可能。
- ・一度DB登録を行った後のデータ修正及びDB更新は、履歴、理由の入力を行う。

(5)チェックリスト作成

- ・入力データのチェックリスト出力を行う。

(6)データ固定

- ・DBに登録済み症例データに対して、症例毎データの単位でデータ固定（仮固定）ができる。

(7)テーマ・プロトコール管理

- ・新規テーマの情報を管理できる。
- ・登録済みテーマに新たに発生したプロトコルの情報を管理できる。

(8)役割管理

- ・新規役割に対する処理別のアクセス権を管理し、システム権限を設定する。
- ・登録済み役割に対する処理別のアクセス権の修正を行い、システム権限を判別し、ユーザのシステム権限の付与、削除を行う。また、テーマ・プロトコル別、ユーザ別処理アクセス権の構築を行う。

(9)データの inport/export

- ・臨床検査値データ、CROからのデータなどの一括取り込み機能。
- ・SAS、その他アプリケーションへのEXPORTファイルの作成機能。

以上が、主な臨床データ管理システムの機能概要である。

また、現在、国内外で利用されている主な臨床データ管理システムとしては、

Clintrial（Phase Forward社製）・・・別添1参照

Oracle Clinical（Oracle社製）・・・別添2参照

があり、他国産メーカーのは多種市販されている。

解析パッケージSASについては、別添3を参照

### 3. CDISC インターフェース

ここでは CDISC インターフェースをコンピュータシステムへ実装想定するにあたり、一先ずどの範囲までを対象とするのか、現状において何が課題なのか、を明確にする。また、CDISC インターフェース構築の開発手順を示す事で、システムの信頼性保障と、費用試算の前提となる作業工程を明らかにする。

#### 3.1 要求仕様の整理

インターフェースを構築するということは、すなわち、コンピュータシステム上で入力と出力の対応付け（マッピング）を行うことになる。については、物理的に何種類の紐付けを想定するかによって、システムの実装工数は大きく異なる。以下に、出力対象と入力対象を規定する。

##### 3.1.1 出力対象とする CDISC データモデル

CDISC データモデルは試験の開始から規制当局への申請、データの保管に至るまでの臨床試験データフロー全体をサポートする。具体的には、Operational Data Model(ODM)、Study Data Tabulation Model(SDTM)、Case Report Tabulation Data Definition Specification(CRTDDS)、Laboratory Data Model(Lab)、Analysis Data Model(ADaM)、Standard Exchange of Non-clinical Data(SEND)のモデルから構成される。今回の CDISC インターフェース構築においては、日本 CDISC グループの翻訳した ODM と SDTM を出力対象として以降の要求仕様検討を行う。

##### 3.1.2 入力対象とする臨床データ管理システムの検討

臨床データ管理システムは、試験を実施する企業の規模により大別すると 2 つに分類される。大手製薬会社では、臨床データ更新の頻度、多重度の高い運用であっても、ストレスを感じ無い処理速度や、高度な信頼性等を確保するという観点から、オラクル社の Oracle Database をデータベースとしたシステムが使用されている。具体的な導入パッケージ製品としては、フェーズフォワード社の「Clintrial4」とオラクル社の「Oracle Clinical」の 2 製品に、現状は、ほぼ集約されている。

一方、中小製薬会社や医療機器メーカーにおいては、複数試験を並行して進めるような事態が少ない為、大手製薬会社ほどの、高度な信頼性を不要となる。現状としては、マイクロソフト社のオフィス製品を使用しているケースが非常に多く、具体的には、Excel や Access データベースを上記臨床データを保管する手法に、ほぼ集約されている。

よって、上記の 2 つのパターンに対応する CDISC インターフェース構築を目指す。

##### 3.1.3 その他運用上の要求仕様の検討

前述のとおり、インターフェースシステムの主要な機能は、マッピング機能であるが、実際の運用を想定した場合、それ以外のいくつか機能の必要性も考えられる。まず一つは、XML 自体がテキスト形式である以上、CDISC 標準で XML 化された臨床データを、データベース上に保存する機能、もう一つは、印刷用の証拠書類 ( E v i d e n c e ) として PDF 化する

機能が考えられる。

### 3.1.4 スコープ（開発対象範囲）の検討

前項までの要求仕様整理の内容を踏まえ、システムのスコープを下図に示す。

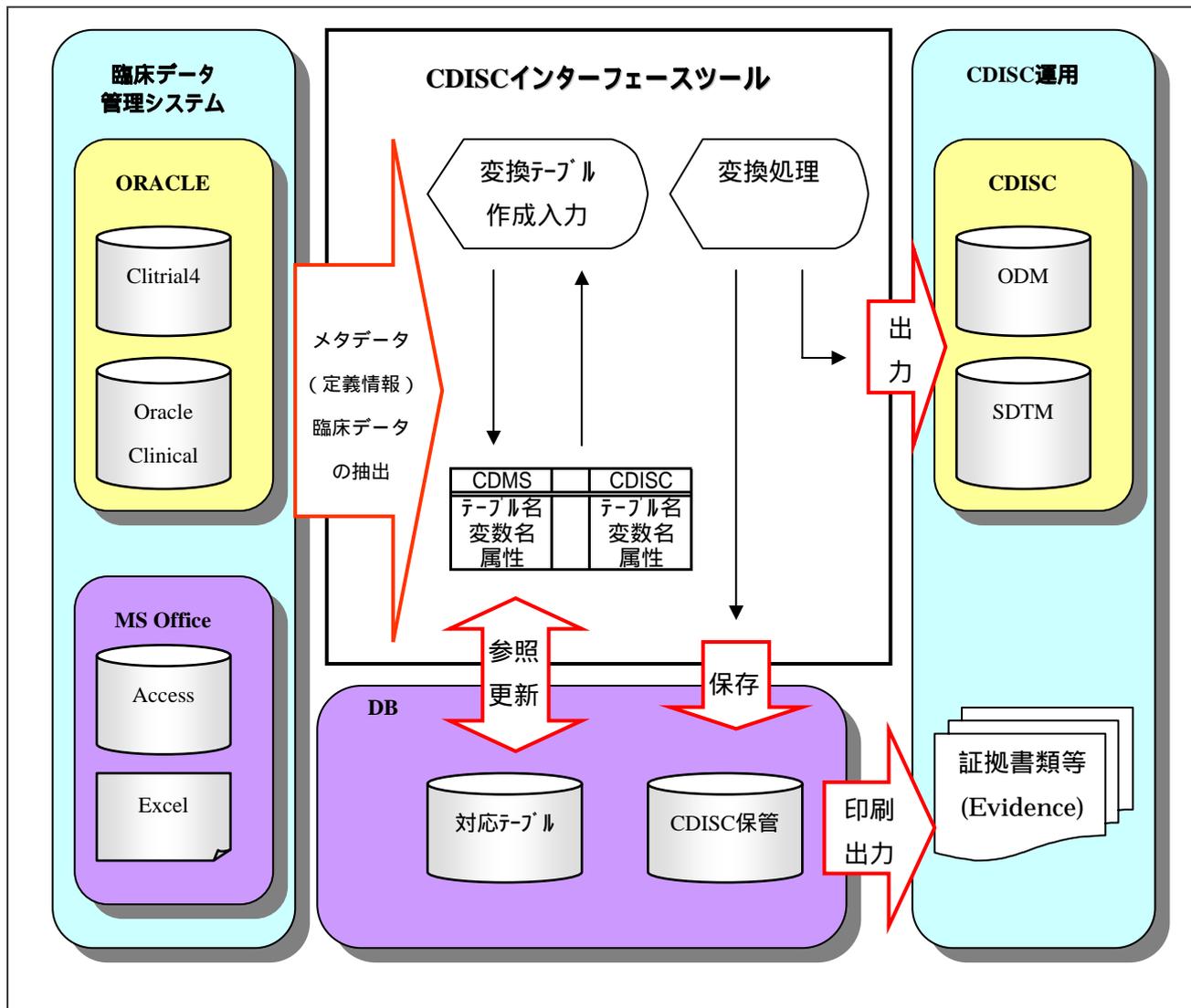


図1：システムスコープ

### 3.1.5 想定される問題点・課題の整理

上記図1のシステムスコープの実現を目指す上で、現状で想定している解決すべき問題点や検討を要する課題は、以下の通りとなる。

- ・ OracleClinical のデータベース構造資料が非開示である為、現状では定義情報や臨床データを OracleClinical 外部から参照する事が出来ない。製造元（オラクル社）や日本での販売元（シーティーシー・ラボラトリーシステムズ株式会社）との交渉を要する。
- ・ エラートラップ（例外処理：CDISC インターフェースツール上のエラーチェック）で対応するものと、ツール利用前提条件（最低限意識しなければ CDISC インターフェー

ツールが機能しない標準化等の規則)で除外するものとのバランスを、どこに合わせるか。ツールの利便性を左右し、またシステムの開発工数に大きく影響を与える為十分な検討を要する。

### 3.2 大手製薬企業を対象とした仕組みの検討

#### 3.2.1 Clintrial4 とのインターフェース検討

Clintrial4 のデータベース構造はシステム利用ユーザーに公開されている。システムの運用形態によりインスタンス(データベースを起動・停止する単位で、管理者の立場から見ると、1つのデータベース管理単位)を個別に意識する必要はあるが、プロトコル以下の概念は全て Clintrial4 上の定義情報に格納されている為、データの抽出をインターフェースツール上の機能として実装可能と判断出来る。具体的な定義情報としては以下の通りとなる。

- ・ プロトコル情報格納テーブル：CTS.CTS\_PROTOCOLS
- ・ パネル情報格納テーブル：CTSDD.PANEL
- ・ コード情報格納テーブル：CTSCODES.CODE\_INDEX
- ・ 項目情報格納テーブル：CTSDD.ITEM

なお、物理的なデータ構造については、以下の E - R 図(Entity Relation Diagram)に示す。

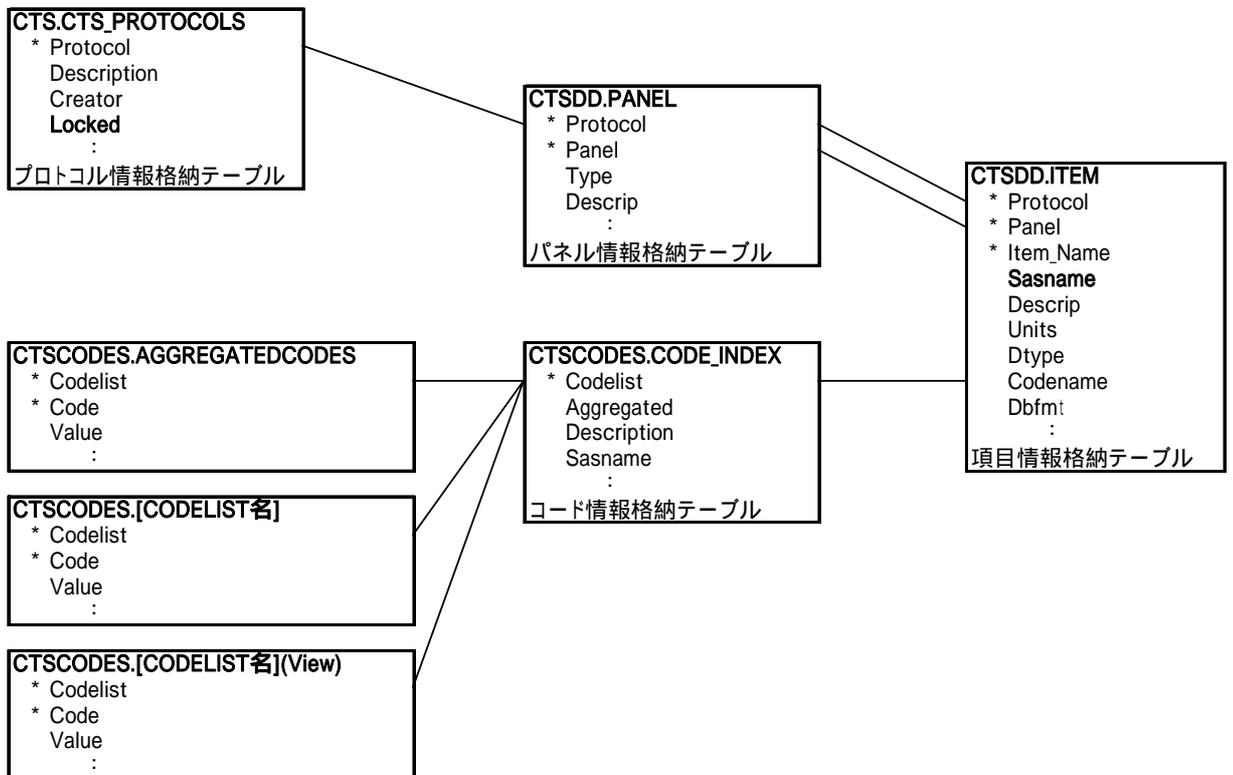


図2 . Clintrial4 メタ情報 E - R

Clintrial4 はオラクルデータベースから見た場合、上記図 2 の定義情報保有する一つの処理単位となる。ついては、オラクルデータベース上に参照権限を持つユーザーを別途付与し、そのユーザーを経由して定義情報をたどり、対象とするプロトコールの症例データを抽出出来るようになる。

但し、Clintrial4 において暗号化設定（外部から参照を不可とするオプション設定）が成されている場合、抽出は不可能となる。

### 3.2.2 Oracle Clinical とのインターフェース検討

Oracle Clinical のデータベース構造は、前述の通り、原則公開されていない。については Clintrial4 のように、外部からダイレクトにデータ抽出する事は出来ない。とり得る手段としては、Oracle Clinical に標準的に実装されている出力機能「Data Extract View Builder」を使用して、Oracle Clinical 側から SAS データセット等のインターフェースファイルや外部から参照可能な View を生成する事となる。また、「Data Extract View Builder」では、以下のような出力が可能であることが公開されている。

- ・ Default view
- ・ Custom view(One-DCM View、 Cross-DCM View)  
DCM : Data Collection Module ( Oracle Clinical 上の用語で調査項目の集合体を示す )
- ・ In-Study-Unions
- ・ Cross-Study-Unions
- ・ SAS view
- ・ SAS Data set(Table)
- ・ SAS PROC Report(ASCII text file)

上記の内容について詳細な情報が開示されていない事から、今回のシステムスコープにおいて、相応しい手段を判断するには至らない。ここでは、調査や評価の対象とすべき項目を述べるに止める。

### 3.2.3 大手製薬企業向けインターフェース実装イメージ

全ての大手製薬会社の統計解析部門や臨床開発部門においては、SAS システムが導入されている。よって、大手製薬企業向けインターフェース実装にあたっては、SAS データセットのファイル形式を介したデータ交換が可能と考えられる。加えて、SAS には標準的な XML エンジンだけでなく PROC CDISC( ODM は製品化済み、SDTM にも近い将来対応予定 ) や ODM Viewer などの CDISC 支援機能も実装されている。これらの機能はダブルバイト文字での検証が必要ではあるが、大手製薬会社向けのインターフェース検討において、実行環境の選定にあたり、十分なアドバンテージと言える。SAS データセットを介した実装案を下図 3 に提示する。

なお、実際のシステム実装にあたっては、各ソフトウェアのバージョンやソフトウェア内で必要とされるプロダクトやオプションについても明らかにする必要がある。具体的には以下のソフトウェア製品が対象となる。

- Oracle Database
- Clitrial
- Oracle Clinical
- SAS

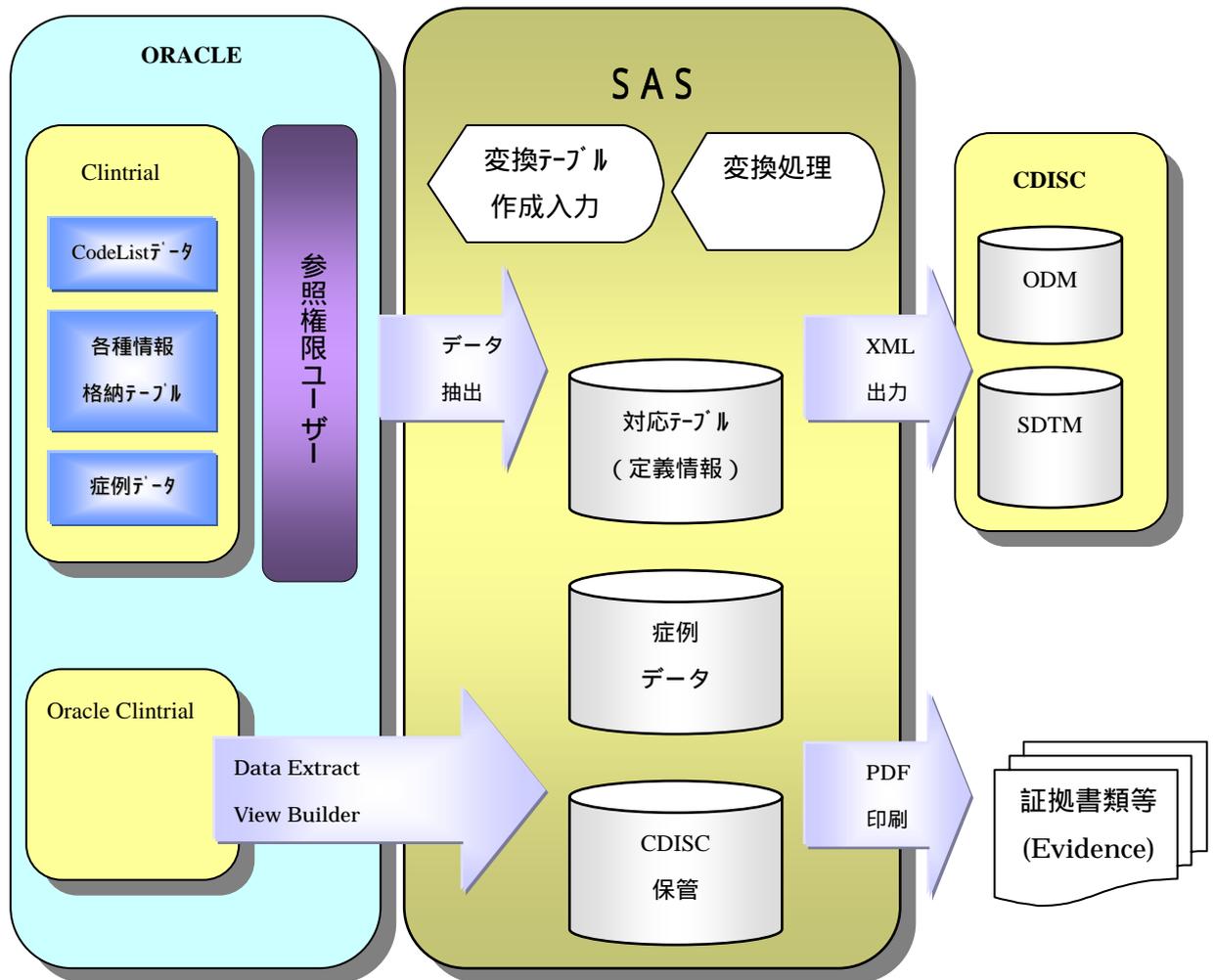


図3：大手製薬企業向けインターフェース実装イメージ

### 3.3 中小製薬企業・医療機器・臨床研究等を対象とした仕組みの検討

#### 3.3.1 Office2003を使用したインターフェース検討

マイクロソフト社の Excel や Access データベースも Office2003 のバージョンからは、XML 対応機能が強化されている。Access2003 では W3C (World Wide Web Consortium : WWW で使用されるさまざまな技術標準を定める総本山的な組織で XML 仕様もここで制定された)の標準スキーマ言語 (XML スキーマ) に対応し、Access から XML データを直接エクスポートする際に、XSLT 変換 (任意の XML 文書を読み込んで、それを加工して出力する) が可能

である。また Excel2003 では任意のスキーマ（XML 文書の取り得る構造を記述したもの）が取り込め、また Excel 上のデータを XML 要素に関連付けすることが可能である。

なお、変換テーブル作成等のツールについては、具体的なシステム要求次第ではあるが、システムの親和性の観点から Office2003 にバンドルされる Info Path2003 あるいは Visual Studio を使用したい。

### 3.3.2 オープンソースの利用

中小製薬企業等を対象とした場合、CDISC インターフェースツールの利用に必要な費用を最小限に止める事も、大変重要となる。については、対応テーブルや CDISC 保管等の DB（図 1：システムスコープを参照）に関しては、SAS や Oracle のように高価な商用製品ではなくオープンソースソフトウェア（ソースコードを公開し、そのソフトウェアの利用、改変、配布を誰もが自由に行う事が出来る）データベースの一つである「MySQL」を利用する。なお、「MySQL」では、無償で使用出来る GPL ライセンス（但し、アプリケーションのソースコードを公開し、誰もが利用可能な状態にしなくてはならない）の採用を予定している。

### 3.3.3 中小企業向けインターフェース実装イメージ

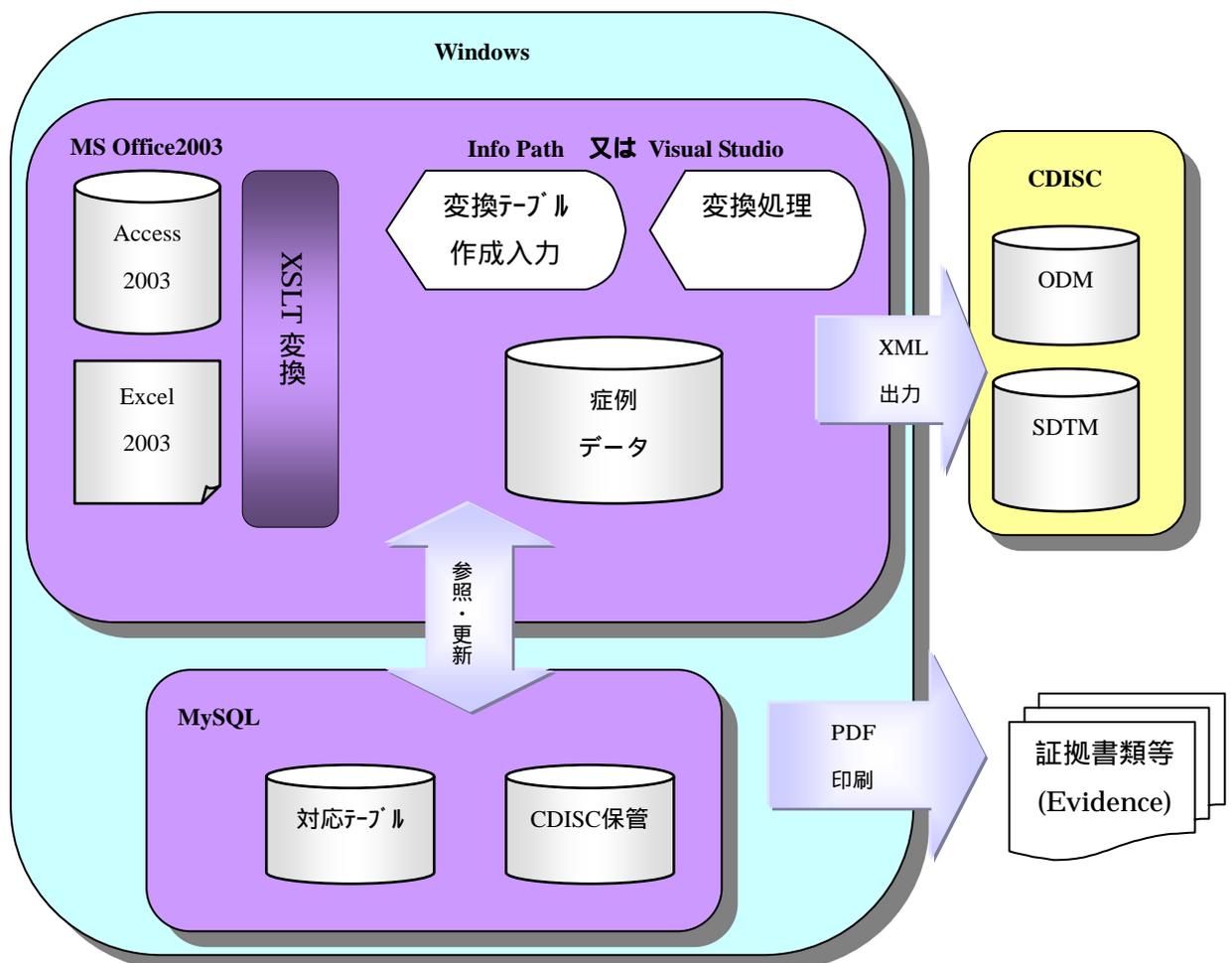


図 4：中小企業向けインターフェース実装イメージ

なお、「MySQL」の製品詳細については、製造元の MySQL AB 社作成の別添 4 を参照されたい。

### 3.4 システム開発手順

システム開発にあたっては、住商情報システムが開発標準としている SMART プロセスに則り、実施する。(SMARTとは「information Systems design and Management Renaissance project」の呼称)

以下に、SMART プロセスが基本に置く考え方を示す。

#### (1) ルール重視

計画的で組織的に開発を遂行するための、ルールを重視した進め方を前提とする。つまり、手順や成果物、作業担当をきちんと定めて実施するプロジェクトを想定する。このため、標準的な開発プロセスや成果物、また実施に当たっての技術的ガイドを整備している。

#### (2) リスク・ドリブン

特にオープン系システムでは技術領域が拡大し、技術面の問題が起りやすく、特にシステム全体に影響を与える基盤(アーキテクチャ)系のリスクが増加している。これにエンドユーザ参加度増に伴う不安定さや短納期・低コスト要求が加わり、これらリスクへの対処が重要課題となっている。このようなリスクがありきの考え方に立ち、一般的に「反復」と呼ばれる進め方を取入れるなど、基本的な方策を織り込んでいる。つまり、手順や成果物、作業担当をきちんと定めて実施するプロジェクトを想定する。このため、標準的な開発プロセスや成果物、また実施に当たっての技術的ガイドを整備している。

#### (3) 品質重視

一つ一つの工程をきちんと実施し、レビューやテストで都度の品質確保を行う。また、開発ライフサイクル視点からのマイルストーンのクリアとベースライニングによる変更管理など、一般的に「V字モデル」と呼ばれる品質確保の方式やプロジェクト管理方式を採用している。

#### (4) アーキテクチャ重視

今後のシステム化では、アプリケーションと基盤となるシステム(アーキテクチャ)が渾然一体化し、表裏一体で考える必要がある。また、システム基盤の是非がシステム全体に大きな影響を与える状況になっている。よって、アーキテクチャ設計にも注視したプロセス整備や、早期にアーキテクチャを確定的にした上でAP設計を進め大きな手戻りの危険性を低減する進め方など、アーキテクチャ重視の方策を織り込んでいる。

#### (5) プロセス設計(個々プロジェクトへの最適化)

標準では、分析から移行・運用に至る開発作業連携を論理的視点で整理し「基本開発プロセス」として定めている。しかし、実際の開発プロジェクトでは多様な条件や状況が存在し、十分な検討をせずに基本開発プロセスをそのまま適用するとすることには危険性が伴う。特に旧来

に比して多様性の高いオープン系システムではそう言える。よって、基本開発プロセスを参照し、各々のプロジェクトに合わせたプロセス設計(最適化)を行うように活用することを前提としている。

### (6) エンジニアリング重視

社会的に評価を得ている考え方や手法また技術を活用することが、品質や効率、また信頼性の視点からも重要となる。当標準でもそれらを採用している。しかし単純に組み入れているのではなく、当社にマッチした内容にカスタマイズしている。

### 3.4.1 基本的なマイルストーン

前述の基本に置く考え方を盛り込んだ、開発プロセスの基本的なマイルストーンを下図に示す。

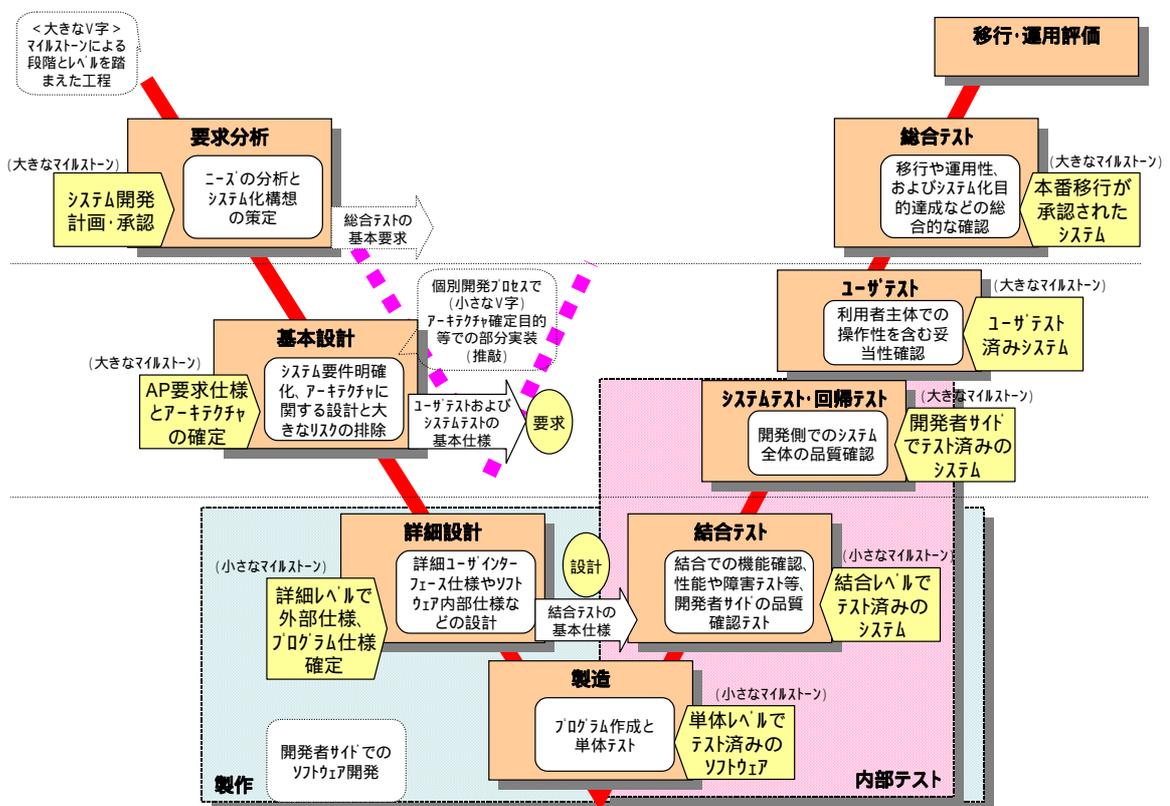


図4：基本的なマイルストーン

### 3.4.2 個別開発プロセスの適用

個別開発プロセスとは、基本開発プロセスを参照し、各々のプロジェクトに合わせて設計したプロセスを示す。個別開発プロセスには、システム開発に関する基本開発プロセス中のタスクに加え、計画作成やレビューなどの作業ネットワークとして組み込まれるべきプロジェクト管理のタスクも包含される。SMARTでは、個別開発プロセスの代表的なフェーズ構成の例として以下の4つのパターンを提供する。

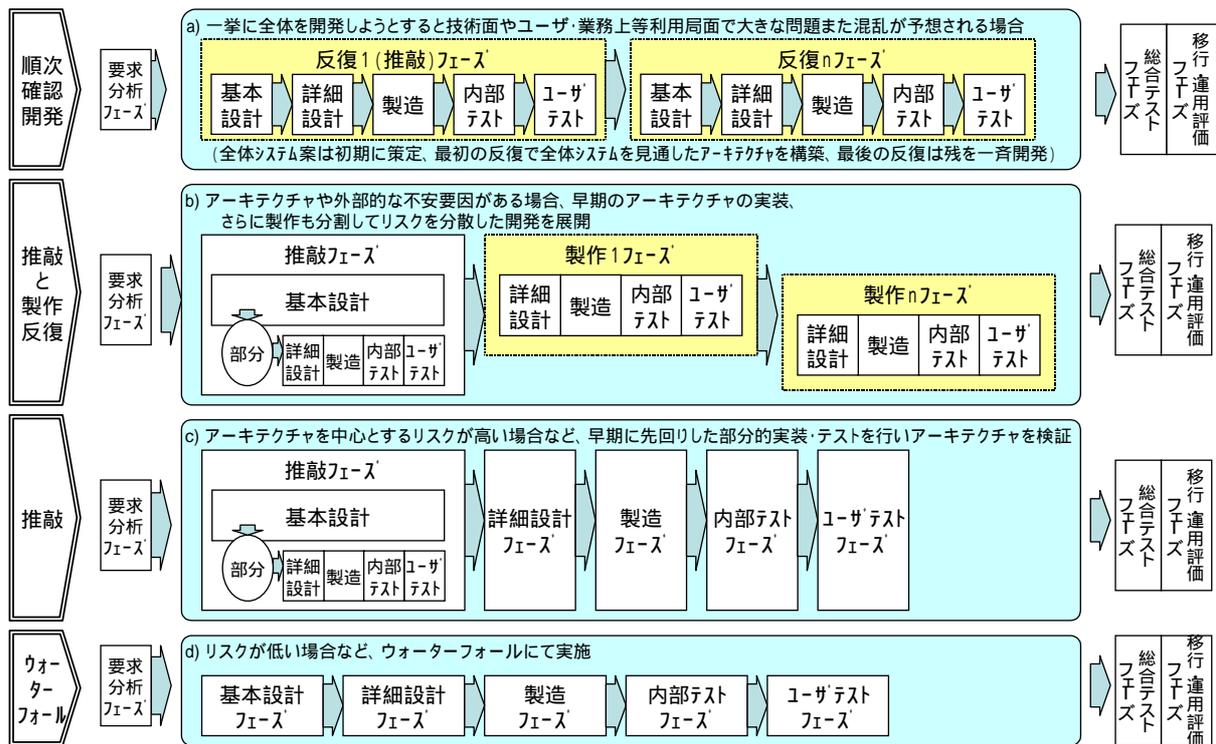


図5：個別開発プロセス代表パターン

CDISC インターフェース実装においては、要求仕様整理で述べたように問題点や課題が見込まれる為、推敲と製作反復プロセスを適用する。

### 3.5 作業タスク、開発スケジュール及び概算費用

インターフェース開発作業の概略と概算費用、想定工数を下図に示す。なお、対象機能群としては大手製薬企業向け Crintrial インターフェース、Oracle Clinical インターフェース、中小企業向け MS-Office インターフェースとした。

また、それぞれの作業タスクにおける概算を取り纏めた。なお、ハードウェア、ミドルウェア及び保守費用については含まない。

作業タスク、開発スケジュール案、及び概算費用(Clintrial)

| タスク                            | 作業概要                              | 概算費用<br>(単位：千円)      |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>要求分析フェーズ (Clintrialを対象)</b> |                                   |                      |
| <b>0. 要求仕様の再確認</b>             |                                   |                      |
| 0.1.1 出力対象CDISCモデル検討           | 日本語化も含めてCDISCモデルやバージョンを検討         | 20,000<br>(約10~12人月) |
| 0.2.1 入力対象CDMS検討               | CDMSやofficeのバージョン等の検討             |                      |
| 0.3.1 その他運用上の仕様検討              | 業務上の作業の流れを意識した運用上の必要機能検討          |                      |
| 0.4.1 想定される課題の整理               | エラーラップ検討他                         |                      |
| 0.5.1 要求仕様書の作成                 | 上記をシステムスコープとした要求仕様書を作成            |                      |
| 0.5.2 要求仕様書のレビュー               |                                   |                      |
| 0.5.3 要求仕様書の改定                 |                                   |                      |
| 0.X.9 要求仕様書の固定                 |                                   |                      |
| <b>推敲フェーズ</b>                  |                                   |                      |
| <b>1. 推敲フェーズ計画の作成</b>          |                                   |                      |
| 1.1.1 推敲フェーズ対象の確定              | 全体要求仕様の内、先行着手すべき機能を確定。            | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 1.2.1 役割と責任の取決め                | 同左                                |                      |
| 1.3.1 定例会議の取決め                 | 同左                                |                      |
| 1.4.1 プロジェクト管理プロセスの取決め         | 同左                                |                      |
| 1.5.1 推敲フェーズ開発計画の作成            | 推敲フェーズ作業のWBSを作成する。                |                      |
| 1.5.2 推敲フェーズ開発計画のレビュー          | 上記WBSのレビュー                        |                      |
| 1.5.3 推敲フェーズ開発計画の改定            | 上記WBSの改定                          |                      |
| 1.5.9 推敲フェーズ開発計画の固定            | 上記WBSの固定                          |                      |
| <b>2. 推敲フェーズの実施</b>            |                                   |                      |
| 2.1.1 基本設計                     | 要求仕様書を元にシステムの外部(論理)仕様書を作成         | 30,000<br>(約15~20人月) |
| 2.2.1 詳細設計                     | 外部仕様書を元に内部(物理)仕様書を作成              |                      |
| 2.3.1 プログラム開発                  | 同左                                |                      |
| 2.4.1 内部テスト                    | 内部(物理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 2.5.1 ユーザーテスト                  | 外部(論理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 2.6.1 推敲フェーズの評価                | 同左                                |                      |
| <b>3. 製作フェーズ計画の作成</b>          |                                   |                      |
| 3.1.1 製作フェーズ1対象の確定             | 全体要求仕様の内、開発対象機能を確定。               | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 3.2.1 役割と責任の取決め                | 同左                                |                      |
| 3.3.1 定例会議の取決め                 | 同左                                |                      |
| 3.4.1 プロジェクト管理プロセスの取決め         | 同左                                |                      |
| 3.5.1 製作フェーズ1開発計画の作成           | 推敲フェーズ作業のWBSを作成する。                |                      |
| 3.5.2 製作フェーズ1開発計画のレビュー         | 上記WBSのレビュー                        |                      |
| 3.5.3 製作フェーズ1開発計画の改定           | 上記WBSの改定                          |                      |
| 3.5.9 製作フェーズ1開発計画の固定           | 上記WBSの固定                          |                      |
| <b>4. 製作フェーズの実施</b>            |                                   |                      |
| 4.1.1 基本設計                     | 要求仕様書を元にシステムの外部(論理)仕様書を作成         | 40,000<br>(約20~30人月) |
| 4.2.1 詳細設計                     | 外部仕様書を元に内部(物理)仕様書を作成              |                      |
| 4.3.1 プログラム開発                  | 同左                                |                      |
| 4.4.1 内部テスト                    | 内部(物理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 4.5.1 ユーザーテスト                  | 外部(論理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 4.6.1 製作フェーズ1の評価               | 同左                                |                      |
| <b>総合テストフェーズ</b>               |                                   |                      |
| <b>5. 総合テスト</b>                |                                   |                      |
| 5.1.1 総合テスト計画の検討               | テスト計画について、総合的な品質の点から検討する。         | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 5.2.1 総合テスト実施計画書の作成            | 検討を基に、テスト計画書を作成する。                |                      |
| 5.3.1 総合テスト実施環境の構築             | 7.2.1のテスト計画書に基づきシステムテスト実施環境を構築する。 |                      |
| 5.6.1 総合テスト実施データの作成            |                                   |                      |
| 5.7.1 総合テストの実施                 |                                   |                      |
| 5.8.1 総合テスト実施報告書の作成            |                                   |                      |
| 5.8.2 総合テスト実施報告書<br>レビュー承認     |                                   |                      |
| <b>6. システムバリデーション</b>          |                                   |                      |
| 6.1.1 バリデーション計画の検討             | 実施計画について、総合的な品質の点から検討する。          | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 6.2.1 バリデーション実施計画書の作成          | 検討を基に、テスト計画書を作成する。                |                      |
| 6.3.1 バリデーション実施環境の構築           | バリデーション計画書に基づき実施環境を構築する。          |                      |
| 6.6.1 バリデーションデータの作成            |                                   |                      |
| 6.7.1 バリデーションの実施               |                                   |                      |
| 6.8.1 バリデーション報告書の作成            |                                   |                      |
| 6.8.2 バリデーション報告書レビュー承認         |                                   |                      |
| <b>移行・運用解任フェーズ</b>             |                                   |                      |
| <b>7. ドキュメント作成(運用、操作)</b>      |                                   |                      |
| 7.1.1 操作手順書の作成                 |                                   | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 7.1.2 操作手順書レビュー                |                                   |                      |
| 7.2.1 運用手順書の作成                 |                                   |                      |
| 7.2.2 運用手順書レビュー                |                                   |                      |
| <b>導入作業</b>                    |                                   |                      |
| <b>8. 導入作業</b>                 |                                   |                      |
| 8.1.1 システムインストール               | システムインストール                        | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 8.2.1 IQ/OQ支援                  | IQ/OQ支援作業                         |                      |
| 8.3.1 導入支援サポート                 | 導入時説明、教育、初期設定                     |                      |
| 8.4.1 ユーザ教育                    | 操作説明、運用手順説明                       |                      |
|                                | 計                                 | 180,000              |

作業タスク、開発スケジュール案、及び概算費用(Oracle Clinical)

| タスク                                  | 作業概要                              | 概算費用<br>(単位：千円)      |
|--------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>要求分析フェーズ (Oracle Clinicalを対象)</b> |                                   |                      |
| <b>0. 要求仕様の再確認</b>                   |                                   |                      |
| 0.1.1 出力対象CDISCモデル検討                 | 日本語化も含めてCDISCモデルやバージョンを検討         | 30,000<br>(約15~20人月) |
| 0.2.1 入力対象CDMS検討                     | CDMSやofficeのバージョン等の検討             |                      |
| 0.3.1 その他運用上の仕様検討                    | 業務上の作業の流れを意識した運用上の必要機能検討          |                      |
| 0.4.1 想定される課題の整理                     | Oracle Clinicalの非開示情報やエラーラップ検討    |                      |
| 0.5.1 要求仕様書の作成                       | 上記をシステムスコープとした要求仕様書を作成            |                      |
| 0.5.2 要求仕様書のレビュー                     |                                   |                      |
| 0.5.3 要求仕様書の改定                       |                                   |                      |
| 0.X.9 要求仕様書の固定                       |                                   |                      |
| <b>推敲フェーズ</b>                        |                                   |                      |
| <b>1. 推敲フェーズ計画の作成</b>                |                                   |                      |
| 1.1.1 推敲フェーズ対象の確定                    | 全体要求仕様の内、先行着手すべき機能を確定。            | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 1.2.1 役割と責任の取決め                      | 同左                                |                      |
| 1.3.1 定例会議の取決め                       | 同左                                |                      |
| 1.4.1 プロジェクト管理プロセスの取決め               | 同左                                |                      |
| 1.5.1 推敲フェーズ開発計画の作成                  | 推敲フェーズ作業のWBSを作成する。                |                      |
| 1.5.2 推敲フェーズ開発計画のレビュー                | 上記WBSのレビュー                        |                      |
| 1.5.3 推敲フェーズ開発計画の改定                  | 上記WBSの改定                          |                      |
| 1.5.9 推敲フェーズ開発計画の固定                  | 上記WBSの固定                          |                      |
| <b>2. 推敲フェーズの実施</b>                  |                                   |                      |
| 2.1.1 基本設計                           | 要求仕様書を元にシステムの外部(論理)仕様書を作成         | 40,000<br>(約20~30人月) |
| 2.2.1 詳細設計                           | 外部仕様書を元に内部(物理)仕様書を作成              |                      |
| 2.3.1 プログラム開発                        | 同左                                |                      |
| 2.4.1 内部テスト                          | 内部(物理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 2.5.1 ユーザーテスト                        | 外部(論理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 2.6.1 推敲フェーズの評価                      | 同左                                |                      |
| <b>3. 製作フェーズ計画の作成</b>                |                                   |                      |
| 3.1.1 製作フェーズ1対象の確定                   | 全体要求仕様の内、開発対象機能を確定。               | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 3.2.1 役割と責任の取決め                      | 同左                                |                      |
| 3.3.1 定例会議の取決め                       | 同左                                |                      |
| 3.4.1 プロジェクト管理プロセスの取決め               | 同左                                |                      |
| 3.5.1 製作フェーズ1開発計画の作成                 | 推敲フェーズ作業のWBSを作成する。                |                      |
| 3.5.2 製作フェーズ1開発計画のレビュー               | 上記WBSのレビュー                        |                      |
| 3.5.3 製作フェーズ1開発計画の改定                 | 上記WBSの改定                          |                      |
| 3.5.9 製作フェーズ1開発計画の固定                 | 上記WBSの固定                          |                      |
| <b>4. 製作フェーズの実施</b>                  |                                   |                      |
| 4.1.1 基本設計                           | 要求仕様書を元にシステムの外部(論理)仕様書を作成         | 80,000<br>(約40~50人月) |
| 4.2.1 詳細設計                           | 外部仕様書を元に内部(物理)仕様書を作成              |                      |
| 4.3.1 プログラム開発                        | 同左                                |                      |
| 4.4.1 内部テスト                          | 内部(物理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 4.5.1 ユーザーテスト                        | 外部(論理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 4.6.1 製作フェーズ1の評価                     | 同左                                |                      |
| <b>総合テストフェーズ</b>                     |                                   |                      |
| <b>5. 総合テスト</b>                      |                                   |                      |
| 5.1.1 総合テスト計画の検討                     | テスト計画について、総合的な品質の点から検討する。         | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 5.2.1 総合テスト実施計画書の作成                  | 検討を基に、テスト計画書を作成する。                |                      |
| 5.3.1 総合テスト実施環境の構築                   | 7.2.1のテスト計画書に基づきシステムテスト実施環境を構築する。 |                      |
| 5.6.1 総合テスト実施データの作成                  |                                   |                      |
| 5.7.1 総合テストの実施                       |                                   |                      |
| 5.8.1 総合テスト実施報告書の作成                  |                                   |                      |
| 5.8.2 総合テスト実施報告書レビュー承認               |                                   |                      |
| <b>6. システムバリデーション</b>                |                                   |                      |
| 6.1.1 バリデーション計画の検討                   | 実施計画について、総合的な品質の点から検討する。          | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 6.2.1 バリデーション実施計画書の作成                | 検討を基に、テスト計画書を作成する。                |                      |
| 6.3.1 バリデーション実施環境の構築                 | バリデーション計画書に基づき実施環境を構築する。          |                      |
| 6.6.1 バリデーションデータの作成                  |                                   |                      |
| 6.7.1 バリデーションの実施                     |                                   |                      |
| 6.8.1 バリデーション報告書の作成                  |                                   |                      |
| 6.8.2 バリデーション報告書レビュー承認               |                                   |                      |
| <b>移行・運用評価フェーズ</b>                   |                                   |                      |
| <b>7. ドキュメント作成(運用、操作)</b>            |                                   |                      |
| 7.1.1 操作手順書の作成                       |                                   | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 7.1.2 操作手順書レビュー                      |                                   |                      |
| 7.2.1 運用手順書の作成                       |                                   |                      |
| 7.2.2 運用手順書レビュー                      |                                   |                      |
| <b>導入作業</b>                          |                                   |                      |
| <b>8. 導入作業</b>                       |                                   |                      |
| 8.1.1 システムインストール                     | システムインストール                        | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 8.2.1 IQ/OQ支援                        | IQ/OQ支援作業                         |                      |
| 8.3.1 導入支援サポート                       | 導入時説明、教育、初期設定                     |                      |
| 8.4.1 ユーザ教育                          | 操作説明、運用手順説明                       |                      |
|                                      | 計                                 | 240,000              |

作業タスク、開発スケジュール案、及び概算費用(MS-Office)

| タスク                            | 作業概要                              | 概算費用<br>(単位：千円)      |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>要求分析フェーズ (MS-Officeを対象)</b> |                                   |                      |
| <b>0. 要求仕様の再確認</b>             |                                   |                      |
| 0.1.1 出力対象CDISCモデル検討           | 日本語化も含めてCDISCモデルやバージョンを検討         | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 0.2.1 DB検討                     |                                   |                      |
| 0.3.1 その他運用上の仕様検討              | 業務上の作業の流れを意識した運用上の必要機能検討          |                      |
| 0.4.1 想定される課題の整理               |                                   |                      |
| 0.5.1 要求仕様書の作成                 | 上記をシステムスコープとした要求仕様書を作成            |                      |
| 0.5.2 要求仕様書のレビュー               |                                   |                      |
| 0.5.3 要求仕様書の改定                 |                                   |                      |
| 0.X.9 要求仕様書の固定                 |                                   |                      |
| <b>推敲フェーズ</b>                  |                                   |                      |
| <b>1. 推敲フェーズ計画の作成</b>          |                                   |                      |
| 1.1.1 推敲フェーズ対象の確定              | 全体要求仕様の内、先行着手すべき機能を確定。            | 6,000<br>(約3~5人月)    |
| 1.2.1 役割と責任の取決め                | 同左                                |                      |
| 1.3.1 定例会議の取決め                 | 同左                                |                      |
| 1.4.1 プロジェクト管理プロセスの取決め         | 同左                                |                      |
| 1.5.1 推敲フェーズ開発計画の作成            | 推敲フェーズ作業のWBSを作成する。                |                      |
| 1.5.2 推敲フェーズ開発計画のレビュー          | 上記WBSのレビュー                        |                      |
| 1.5.3 推敲フェーズ開発計画の改定            | 上記WBSの改定                          |                      |
| 1.5.9 推敲フェーズ開発計画の固定            | 上記WBSの固定                          |                      |
| <b>2. 推敲フェーズの実施</b>            |                                   |                      |
| 2.1.1 基本設計                     | 要求仕様書を元にシステムの外部(論理)仕様書を作成         | 20,000<br>(約10~15人月) |
| 2.2.1 詳細設計                     | 外部仕様書を元に内部(物理)仕様書を作成              |                      |
| 2.3.1 プログラム開発                  | 同左                                |                      |
| 2.4.1 内部テスト                    | 内部(物理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 2.5.1 ユーザーテスト                  | 外部(論理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 2.6.1 推敲フェーズの評価                | 同左                                |                      |
| <b>3. 製作フェーズ計画の作成</b>          |                                   |                      |
| 3.1.1 製作フェーズ1対象の確定             | 全体要求仕様の内、開発対象機能を確定。               | 6,000<br>(約3~5人月)    |
| 3.2.1 役割と責任の取決め                | 同左                                |                      |
| 3.3.1 定例会議の取決め                 | 同左                                |                      |
| 3.4.1 プロジェクト管理プロセスの取決め         | 同左                                |                      |
| 3.5.1 製作フェーズ1開発計画の作成           | 推敲フェーズ作業のWBSを作成する。                |                      |
| 3.5.2 製作フェーズ1開発計画のレビュー         | 上記WBSのレビュー                        |                      |
| 3.5.3 製作フェーズ1開発計画の改定           | 上記WBSの改定                          |                      |
| 3.5.9 製作フェーズ1開発計画の固定           | 上記WBSの固定                          |                      |
| <b>4. 製作フェーズの実施</b>            |                                   |                      |
| 4.1.1 基本設計                     | 要求仕様書を元にシステムの外部(論理)仕様書を作成         | 40,000<br>(約20~30人月) |
| 4.2.1 詳細設計                     | 外部仕様書を元に内部(物理)仕様書を作成              |                      |
| 4.3.1 プログラム開発                  | 同左                                |                      |
| 4.4.1 内部テスト                    | 内部(物理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 4.5.1 ユーザーテスト                  | 外部(論理)仕様を確認するテスト                  |                      |
| 4.6.1 製作フェーズ1の評価               | 同左                                |                      |
| <b>総合テストフェーズ</b>               |                                   |                      |
| <b>5. 総合テスト</b>                |                                   |                      |
| 5.1.1 総合テスト計画の検討               | テスト計画について、総合的な品質の点から検討する。         | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 5.2.1 総合テスト実施計画書の作成            | 検討を基に、テスト計画書を作成する。                |                      |
| 5.3.1 総合テスト実施環境の構築             | 7.2.1のテスト計画書に基づきシステムテスト実施環境を構築する。 |                      |
| 5.6.1 総合テスト実施データの作成            |                                   |                      |
| 5.7.1 総合テストの実施                 |                                   |                      |
| 5.8.1 総合テスト実施報告書の作成            |                                   |                      |
| 5.8.2 総合テスト実施報告書レビュー承認         |                                   |                      |
| <b>6. システムバリデーション</b>          |                                   |                      |
| 6.1.1 バリデーション計画の検討             | 実施計画について、総合的な品質の点から検討する。          | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 6.2.1 バリデーション実施計画書の作成          | 検討を基に、テスト計画書を作成する。                |                      |
| 6.3.1 バリデーション実施環境の構築           | バリデーション計画書に基づき実施環境を構築する。          |                      |
| 6.6.1 バリデーションデータの作成            |                                   |                      |
| 6.7.1 バリデーションの実施               |                                   |                      |
| 6.8.1 バリデーション報告書の作成            |                                   |                      |
| 6.8.2 バリデーション報告書レビュー承認         |                                   |                      |
| <b>移行・運用評価フェーズ</b>             |                                   |                      |
| <b>7. ドキュメント作成(運用、操作)</b>      |                                   |                      |
| 7.1.1 操作手順書の作成                 |                                   | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 7.1.2 操作手順書レビュー                |                                   |                      |
| 7.2.1 運用手順書の作成                 |                                   |                      |
| 7.2.2 運用手順書レビュー                |                                   |                      |
| <b>導入作業</b>                    |                                   |                      |
| <b>8. 導入作業</b>                 |                                   |                      |
| 8.1.1 システムインストール               | システムインストール                        | 10,000<br>(約5~7人月)   |
| 8.2.1 IQ/OQ支援                  | IQ/OQ支援作業                         |                      |
| 8.3.1 導入支援サポート                 | 導入時説明、教育、初期設定                     |                      |
| 8.4.1 ユーザ教育                    | 操作説明、運用手順説明                       |                      |
|                                | 計                                 | 122,000              |