



Setting the
Global Standard
for Clinical Data

Protocol Representation Model

<CDISCの中のDAM>

CLINICAL DATA INTERCHANGE
STANDARDS CONSORTIUM

30 June 2011

CDISC Japan PR Team

CDISC WS PR Agenda

1. PRチーム活動状況
2. PRMのスコープ
3. DAM(ドメイン分析モデル)とは？
4. PRMと実装標準との関係
5. UML(統一モデリング言語)とは？
6. 今後の活動
7. 組み入れ基準の標準化

PRチーム活動状況

メンバー紹介 (15名)

武田薬品工業株式会社
株式会社日立インスファーマ
住商情報システム株式会社
日本イーライリリー株式会社
バイエル薬品株式会社
株式会社新日本科学
株式会社ベルシステム24
CTCラボラトリーシステムズ株式会社
大日本住友製薬株式会社
田辺三菱製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
株式会社富士通四国システムズ
京都大学医学部附属病院 探索医療センター

株式会社シーエーシー
シミック株式会社

西本 博之 (Leader)
河合 陽一 (Sub)
赤松 啓介
★ 岩元 和正
★ 内田 浩伸
佐藤 章一
★ 秦野 昌弥
友田 純一郎
藤井 希代
★ 森 謙太郎
水野 義久
溝渕 真名武
山本 景一

飯塚 久夫 (J3C)
★ 竹之内 喜代輝 (J3C)

PRチーム活動状況

- 第1回（12月3日） : チーム発足
PR Model (PRM) の概要説明 (昨年の活動実績)
(PR関連トピック) アダプティブ・デザインとは？ (秋谷)
- 第2回（1月25日） : PRM研究報告 (森)
DAM (Domain Analysis Model) とは？ (河合)
(PR関連トピック) TDM (Trial Design Model) とは？ (西本)
- 第3回（3月11日） : ワークショップ資料作成
- 第4回（6月15日） : 今後の進め方について
ワークショップ資料作成 (改訂版)
- Workshop発表 (6月30日)
- 今後の目標 : UMLのクラス図で表されたPRMのDAMから
XMLの見本を作成する。
SDTMチーム提供プロトコールとPRM要素との
マッピング作成

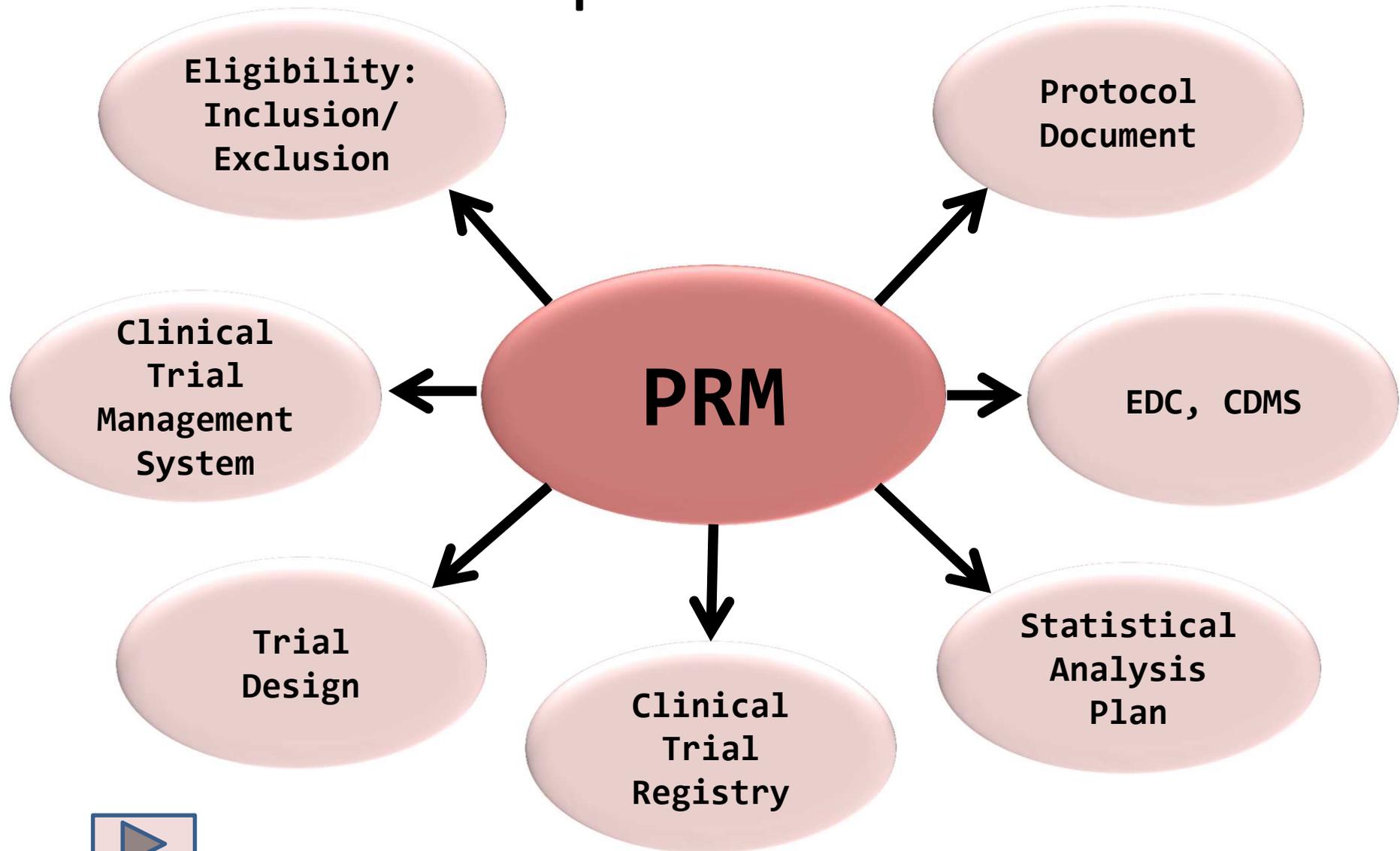




PRM

Protocol Representation Model

Scope of PRM



DAM

Domain Analysis Model

HL7での標準化開発方法

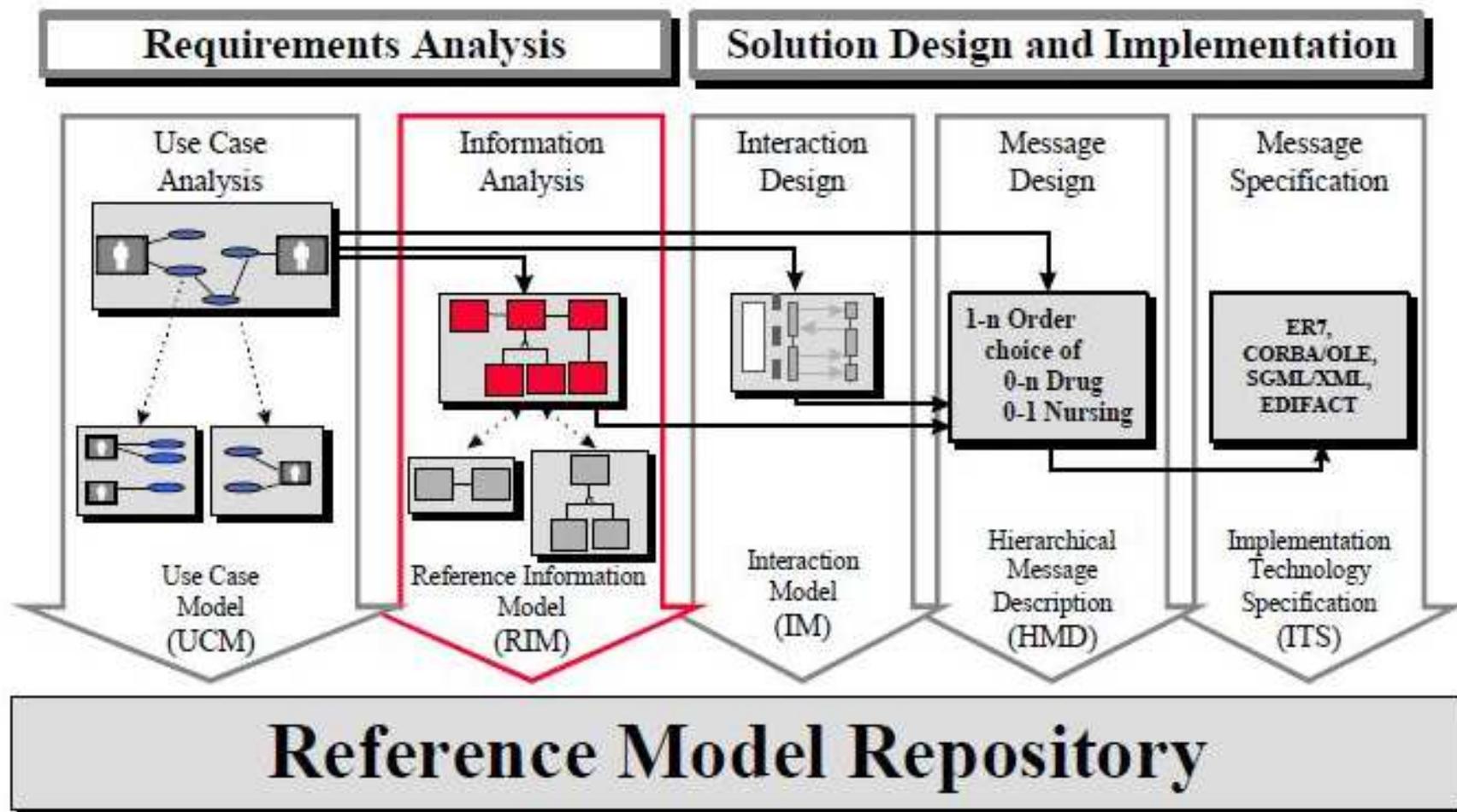
- HL7には、「Message Development Framework」という標準化を検討する際に用いられるフレームワークが存在します。HL7で作成される標準化は、全てこのフレームワークに沿って進められます。
- そのフレームワークには、大きく分けて2つの層が存在します。

「Requirement Analysis」 : 問題提起・分析

「Solution Design and Implementation」 : 問題解決・導入

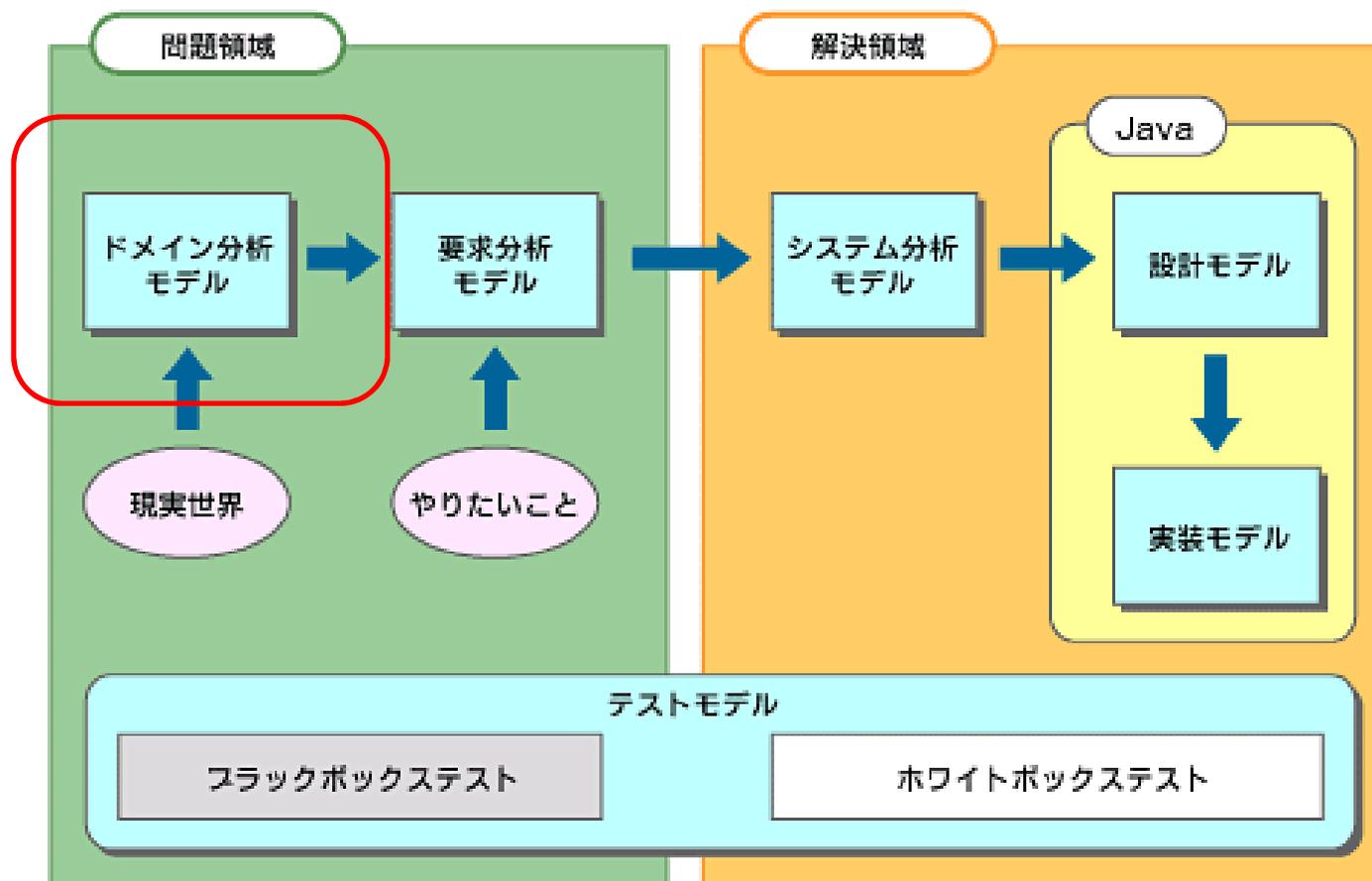
The HL7 Message Development Framework

Phases, activities, and models



システム開発のフレームワーク

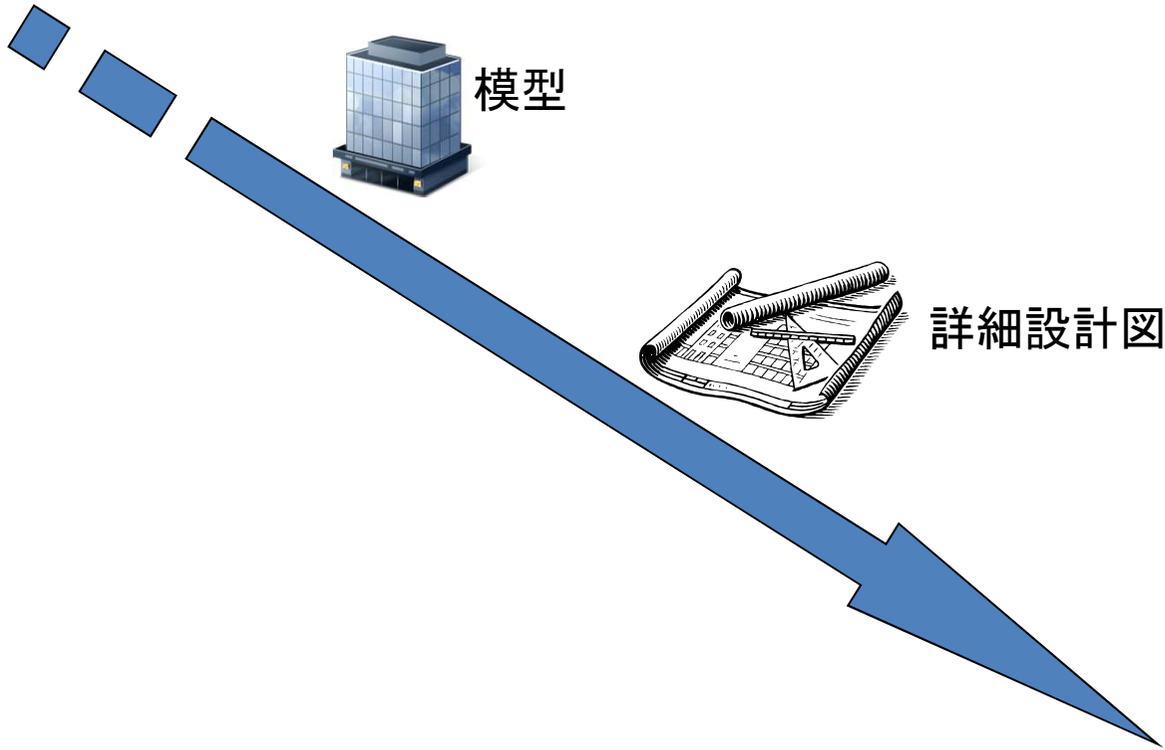
- 「現状分析」⇒「要求分析」⇒「システム分析」⇒「設計・実装」のようなフレームワークは、システム開発では一般的です。
- その「**現状分析**」を行うためのツール(方法)の一つが、「**Domain Analysis Model (DAM)**」です。



事例:ビル建設における各種モデル



完成イメージ図



模型



詳細設計図



実物

ドメイン分析モデルと実装モデル

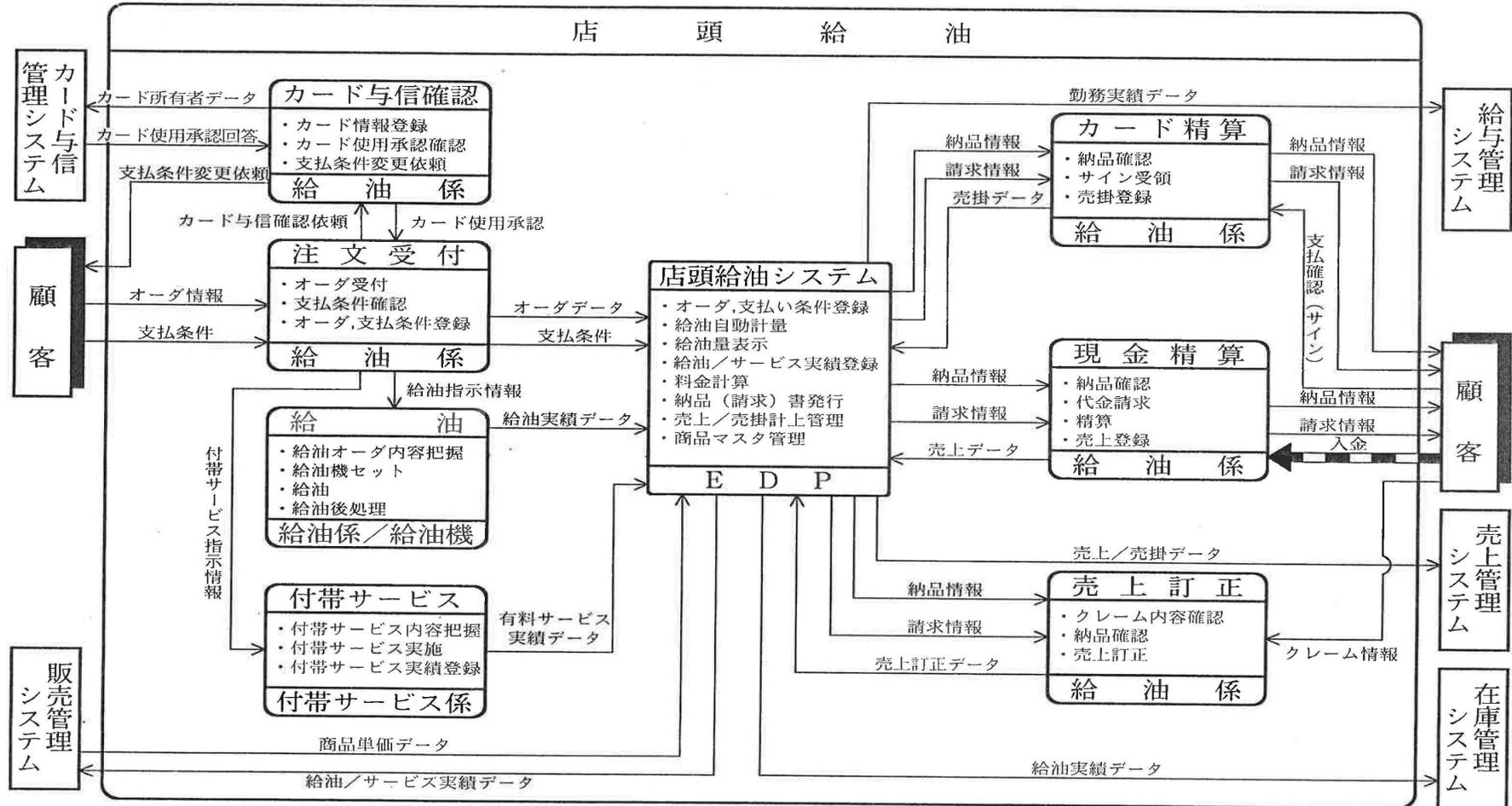
| データモデル | ビルのモデル | 情報量 | 理解 | 実装 |
|---------------|---|-----|----|----|
| ドメイン 分析モデル | 完成イメージ図  | 小 | ◎ | × |
| | 立体模型  | 中 | ○ | △ |
| 実装モデル | 詳細設計図  | 大 | △ | ○ |
| | 実物  | 極大 | × | ◎ |

モデルの相違

| モデル | 表現方法 | モデル名 |
|---|--------------------|----------------------------|
| ドメイン 分析モデル  | UML | BRIDG |
| | | CDISC PRM |
| 実装モデル  | テーブル定義書 (構造定義書) | CDISC CDASH |
| | | CDISC SDTM (TDM) |
| | | CDISC ADaM |
| | | CDISC LAB |
| | XMLスキーマ | HL7 XMLスキーマ |
| | | CDISC ODM |
| | | CDISC SDTM [define.xml] |

DAMの例: ガソリンスタンド

新論理データフロー



PRMと実装標準との関係

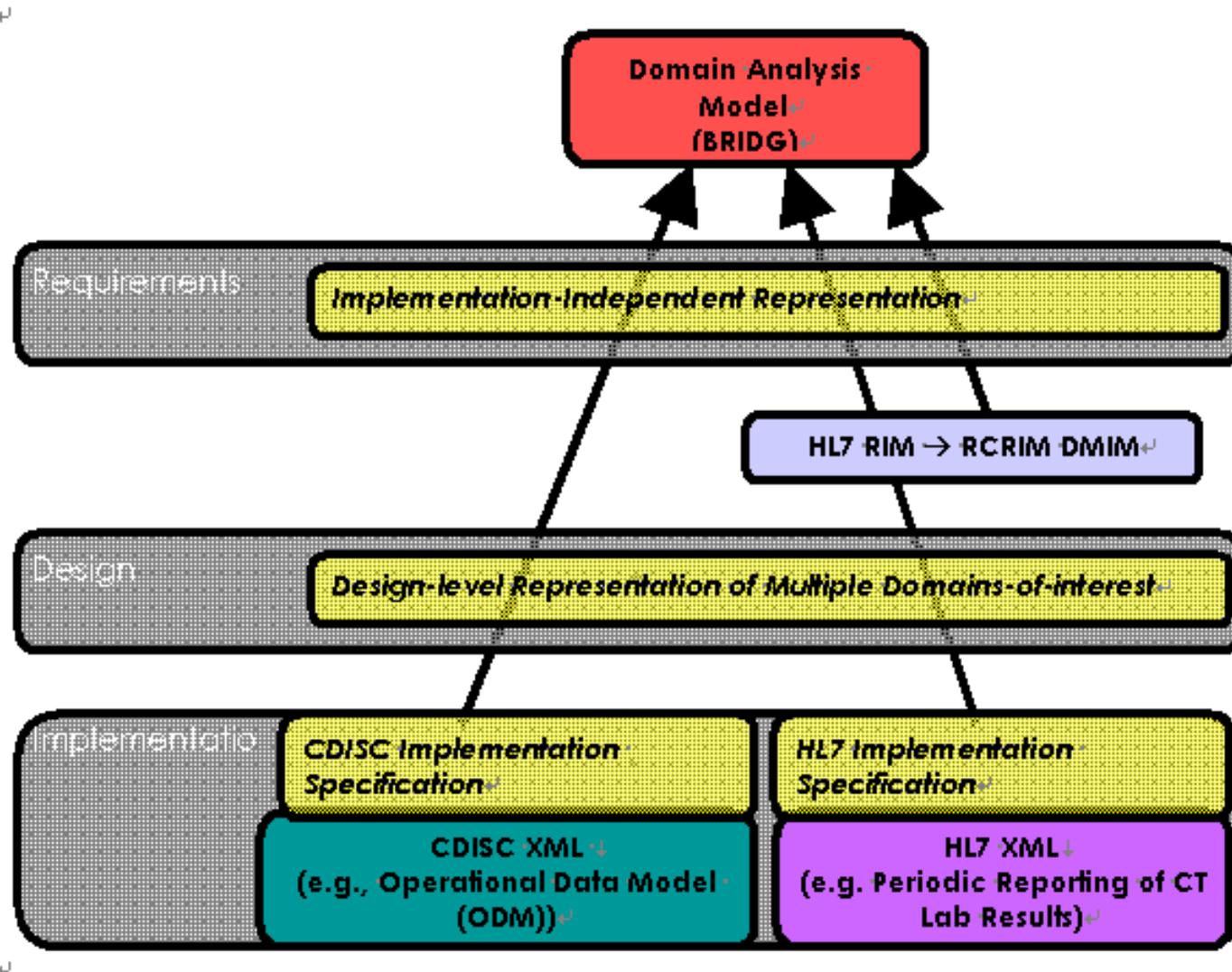
PRMの実装

- 現時点で実装済みの標準
 - CDISC SDTM standard* (www.cdisc.org)
 - CDISC ODM Study Design extension (www.cdisc.org)
 - HL7 Clinical Trial Registration and Results message (www.hl7.org)
 - HL7 Study Design message (www.hl7.org)
 - caBIG® Patient Study Calendar (PSC) application (<https://cabig.nci.nih.gov/tools/PatientStudyCalendar>)
 - ASPIRE (Agreement on Standardized Protocol Inclusion Requirements for Eligibility)
 - IHE Retrieve Protocol for Execution profile (http://wiki.ihe.net/index.php?title=Retrieve_Form_for_Data_Capture)

* 部分的な実装であり、PRMの全要素を含んでいない標準

HL7 XML – HL7 RIM – BRIDG – CDISC XML

ドメイン分析モデルであるBRIDG/PRはCDISCの標準と、HL7を初めとした、他の標準との整合性を取るために作成されたものです。



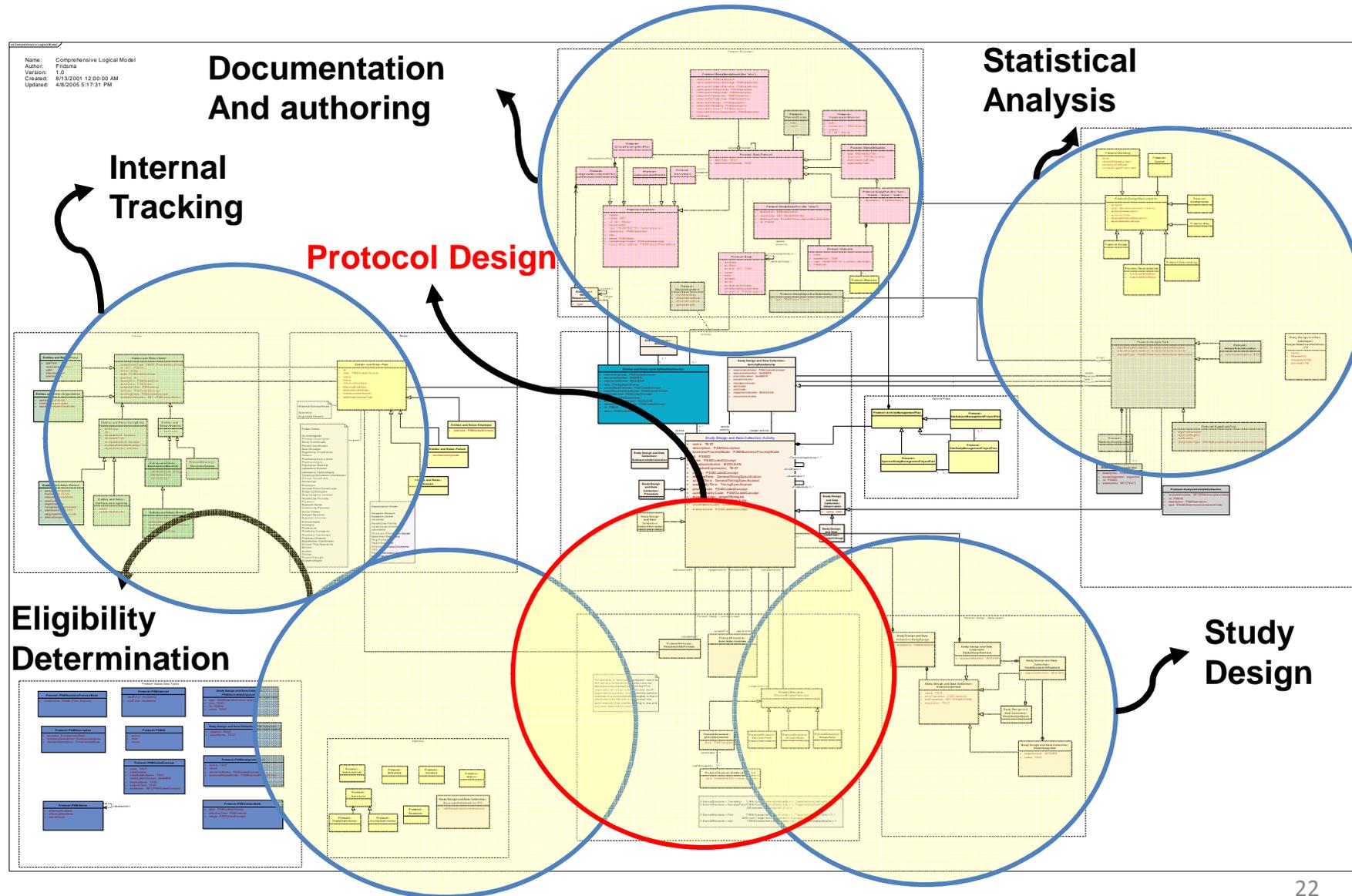
Arm.name

- A non-unique textual identifier for the arm. For example, Treatment A.
- Implementable Standardへのマッピング
 - Map:C3PR = 'ScheduledArm.name'
 - Map:C3PR = 'PlannedArm.name'
 - Map:C3PR = 'Arm.name'
 - Map:COPPA = 'Arm.name'
 - Map:CTGOV = 'Arm Number or Label'
 - Map:CTGOV = 'Arms/Groups'
 - Map:CTGOV = 'Group/Cohort Number or Label'
 - Map:CTOM = 'StudyParticipantAssignment.armIdentifier'
 - Map:HL7SD = 'Arm.title'
 - Map:SDTM IG = 'TV.ARMCD'
 - Map:SDTM IG = 'TA.ARMCD'
 - Map:SDTM IG = 'DM.ARMCD'
 - Map:TDM = 'StudyDesignArm.name'

UML

Unified Modeling Language

**PRMはBRIDGのサブセットで、
DAMはUML???.のクラス図???.で表されている。**

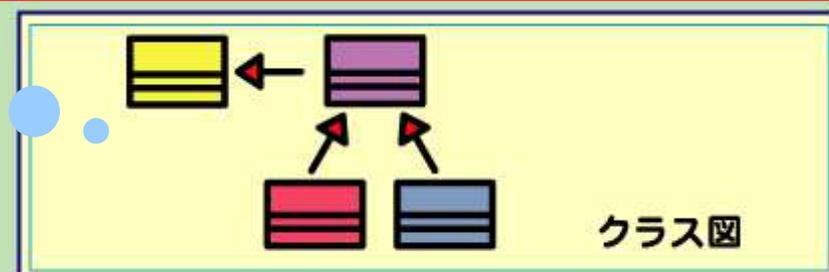
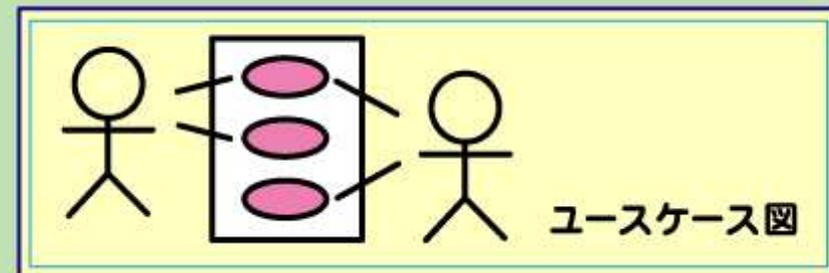


UML とは何だろうか？

(Unified Modeling Language : 統一モデリング言語)

何かものを作るには設計図が必要です。特に複雑なものを作るときには、何種類もの設計図が必要です。業務分析やソフトウェア開発を対象とした設計図(ユースケース図、クラス図、シーケンス図等)の書き方を標準化したものが**UML**です。

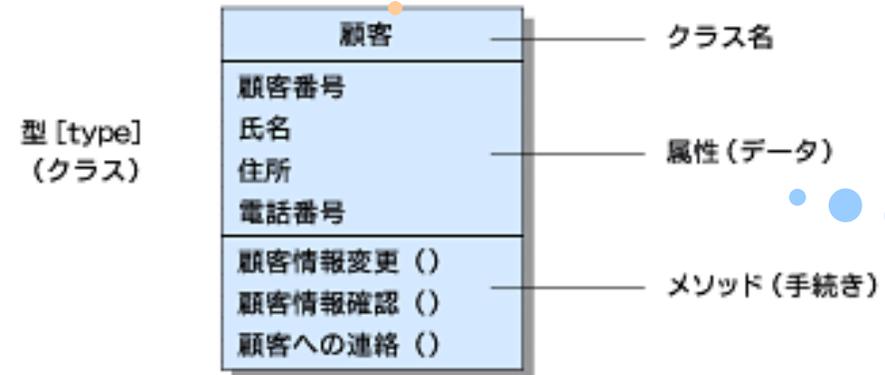
BRIDGやPRMの
ドメインアナリシスモデル
(DAM)は**クラス図**で
表されています。



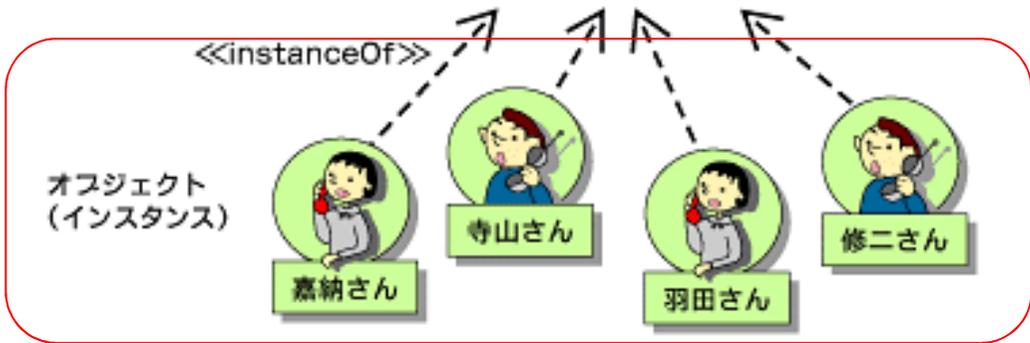
(UMLの記法) クラスとは？

同じ種類のオブジェクトをまとめてクラスと呼びます。
クラスは**オブジェクトの集合**ととらえると分かり易いです。

顧客名簿のクラス



BRIDGやPRMでは
クラスの属性
(attribute)のみ使用し、
メソッドは使用しない。



(UMLの記法) 継承とは？

UMLの記法(クラスの階層)

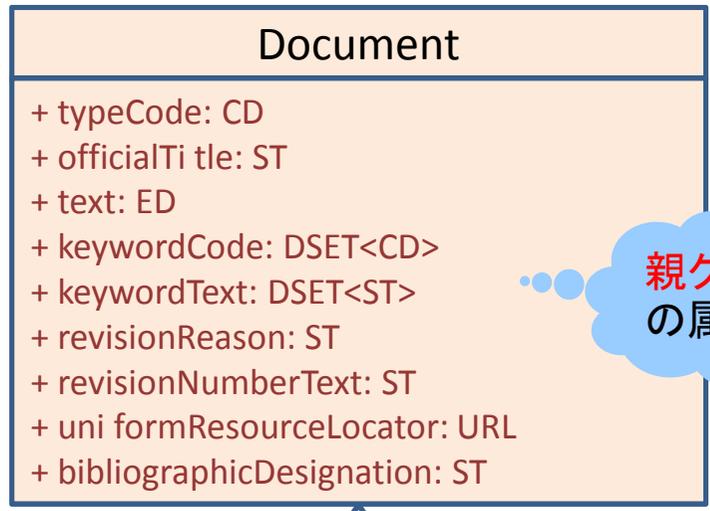
スーパークラス
(親クラス)は
全体集合

スーパークラス

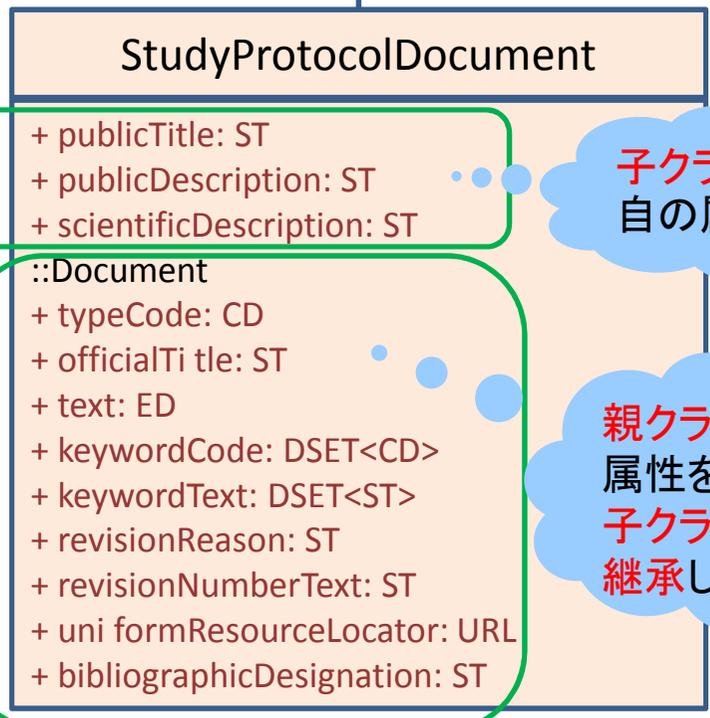
サブクラス

サブクラス
(子クラス)は
部分集合

【PRMでは】



親クラス
の属性

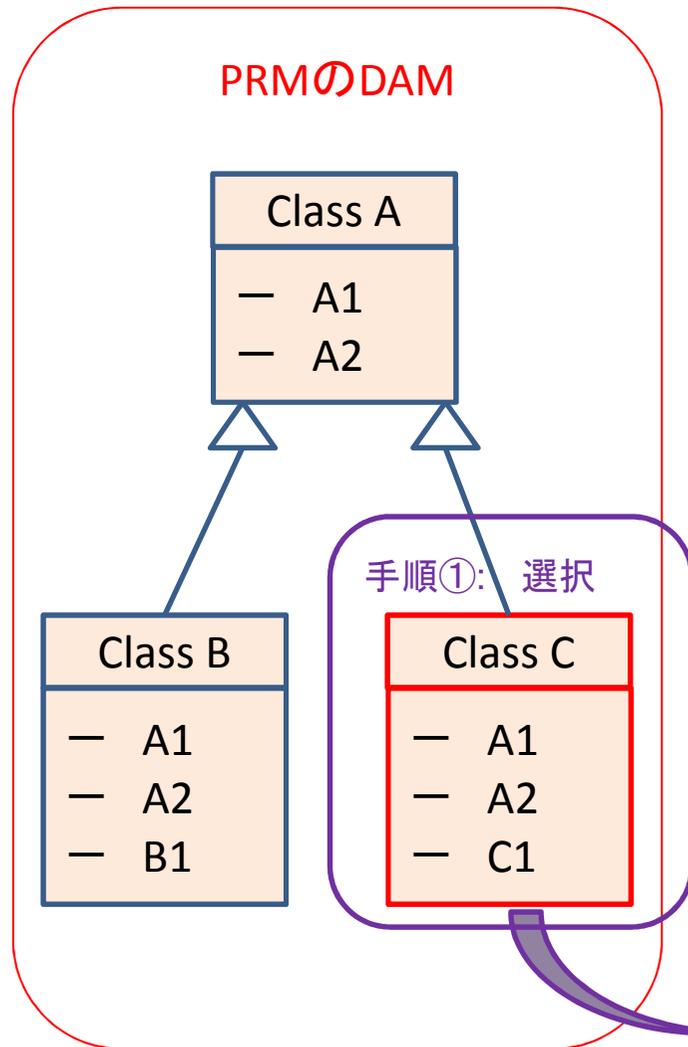


子クラス
独自の属性

親クラスの
属性を
子クラスは
継承します。

今後の活動

UMLのクラス図で書かれたPRMのDAMからXMLの見本を作成する。



【手順】

- ①. EDC構築に必要なクラスを最下位のサブクラスから選択する。
- ②. 繰り返し等のデータ構造を考慮して、選択したサブクラスの属性を元素とするXMLの見本を作成する。

手順②: XML見本作成

```
<A1>
  <A2></A2>
  <C1></C1>
</A1>
```

But,
DAMレベルのデータ
モデルではない、

DAMの定義には、
コードリストの定義がない。

XMLに定義する言葉の分解レベルの問題

TDM (Trial Design Model)

TI (Trial Inclusion/Exclusion Criteria)

```
<IETESTCD>E6</IETESTCD>  
<TIRL>過去2ヶ月間の坐位の収縮期血圧が140mmHg以上ではないこと</TIRL>  
<IETESTCD>E7</IETESTCD>  
...
```

文を単語に分解する方がコンピュータは理解しやすい。

PRM (Protocol Representation Model)

definedExclusionCriterion

```
<methodCode>SBP (収縮期血圧測定)</methodCode>  
<bodyPositionCode>SIT (坐位)</bodyPositionCode>  
...  
<focalDuration>過去2ヶ月間</focalDuration>  
...
```

【DAM】

DAMレベルの属性が、実装レベルで、更に分解される可能性もあります。

```
<focalDuration>2</focalDuration>  
<focalDurationUnit>Month</focalDurationUnit>
```

【実装？】

実装段階で、エレメントが更に分解？

プロトコルの電子的利用例

京都大学病院における 電子カルテを利用した臨床試験・治験 被験者数見積もりの取り組み



角栄里子、山本景一、村山敏典、猪原登志子、南学、手良向聡、横出正之.
被験者数把握のための電子カルテを利用した検索システムの開発.
日本臨床試験研究会 第2回学術集会総会. 2011年2月5日

背景

- 治験の実施前に、医療機関がどのくらいの被験者を集められるかを事前に知ることは非常に重要
- しかし症例の実数は、その患者の担当医のみが情報を保有し医療施設として一元的に管理する仕組みがないため、現状では正確に把握するのが非常に難しい
- 治験開始後、実際に症例のリクルートを行う際、適格基準に合致する患者のスクリーニング作業の多くは医師の裁量に委ねられるため、適格患者の全てが確実にリクルートされているとは限らない
- 特に試験分担医師でない医師の患者について、多くのリクルート漏れが生じていると推測される

目的

被験者候補者数・診療状況を正確に把握



被験者組み入れ率の向上、スピードアップおよび試験の完遂率と質の向上を目的



京都大学病院 探索医療センターで
「臨床試験・治験被験者検索システム」を開発

検索システム概要

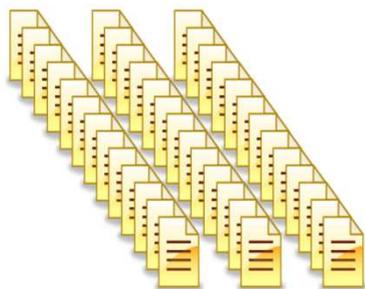
- 本システムは、京大病院における過去の診療データをサーバーに取り込み、データウェアハウスを構築し、それらのデータを既存の病院情報システム端末(電子カルテ端末)から検索・表示を行う仕組みである
- 取り込んだデータは病名、処方、注射、患者基本・プロフィール・病歴情報、輸血歴、透析歴、放射線治療歴、リハビリテーション、画像診断、トレンド情報、予約、治験薬投薬情報、手術歴、検体検査データなどである

検索システムの構造

ETL*アプリケーション

多次元分析ツール

電子カルテ
(参照用DB)



病院医療情報
システム

必要なテーブルのデータ
を取り出しデータウェア
ハウスを作成



設置したサーバー

レポート
として表示

| | | | |
|----|----|--|--|
| 12 | ab | | |
| 34 | | | |
| | | | |



京都大学医学部附属病院

電子カルテ端末
からアクセス

ETL*=Extract, Transform, Loading:業務データベースからデータを抽出、
変換・加工し、データウェアハウスに読み込ませること

実際の被験者検索の例

例: ある悪性腫瘍Xで特定の抗癌剤治療を受けた患者数を見積もる

第1段階: 対象患者の抽出(検索システム)

第2段階: 対象患者の確定(マニュアル)

第3段階: 対象患者の抗癌剤治療を表示
(検索システムおよびマニュアル)

第1段階

対象患者の抽出

病名が“悪性腫瘍X”

- ICD10国際疾病分類第10版のC-X、疑いは除く
- 期間:電子カルテ上のすべて

+

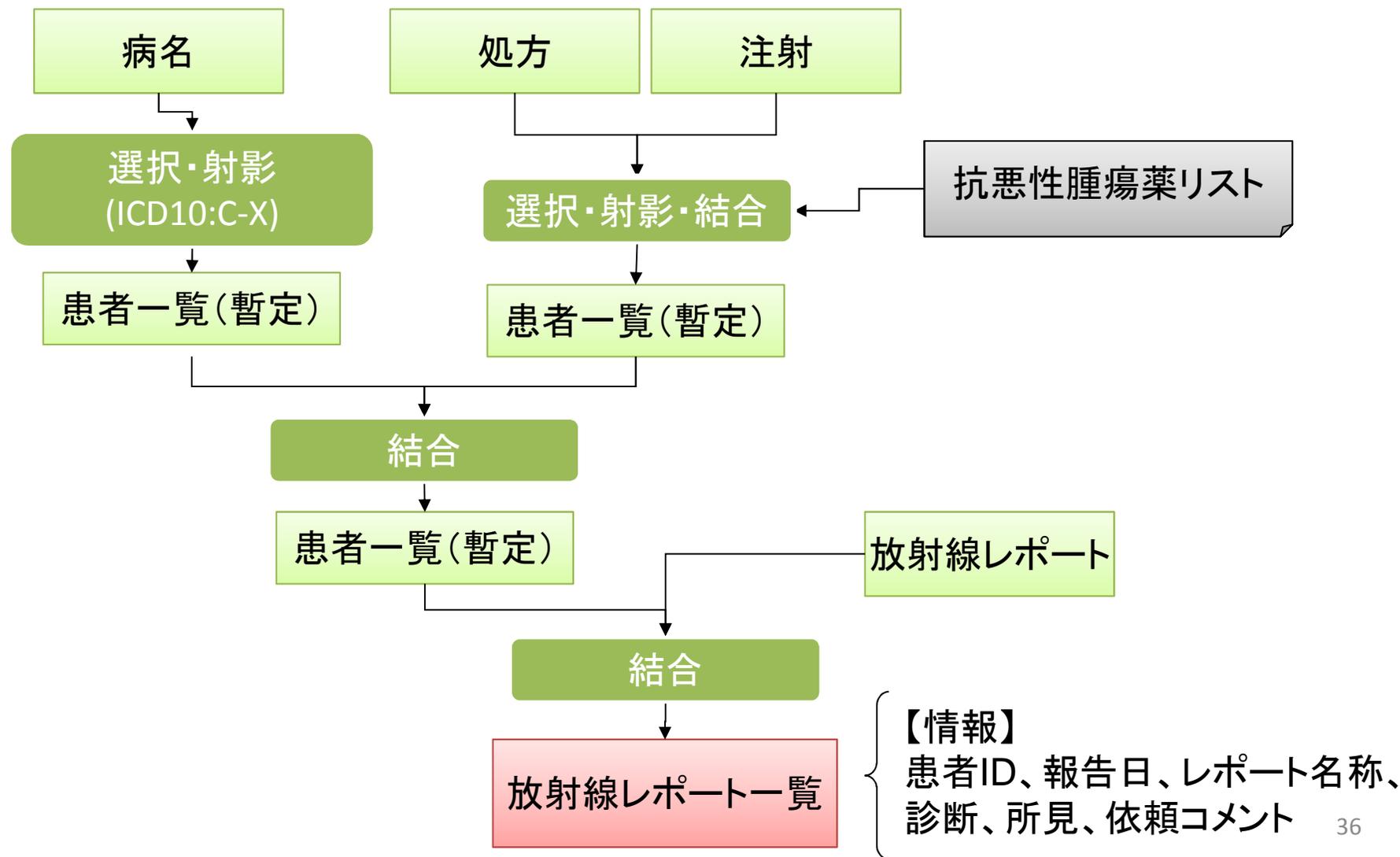
抗癌剤のオーダー歴あり

- 薬効分類「抗悪性腫瘍薬」リストを作成し、処方・注射のオーダー歴を検索
- 期間:2005年1月1日から2010年11月17日まで

結果:オーダーされた抗癌剤の内容を見ると、明らかに他の悪性腫瘍である患者も含まれる

データの確認が必要⇒放射線レポートを利用

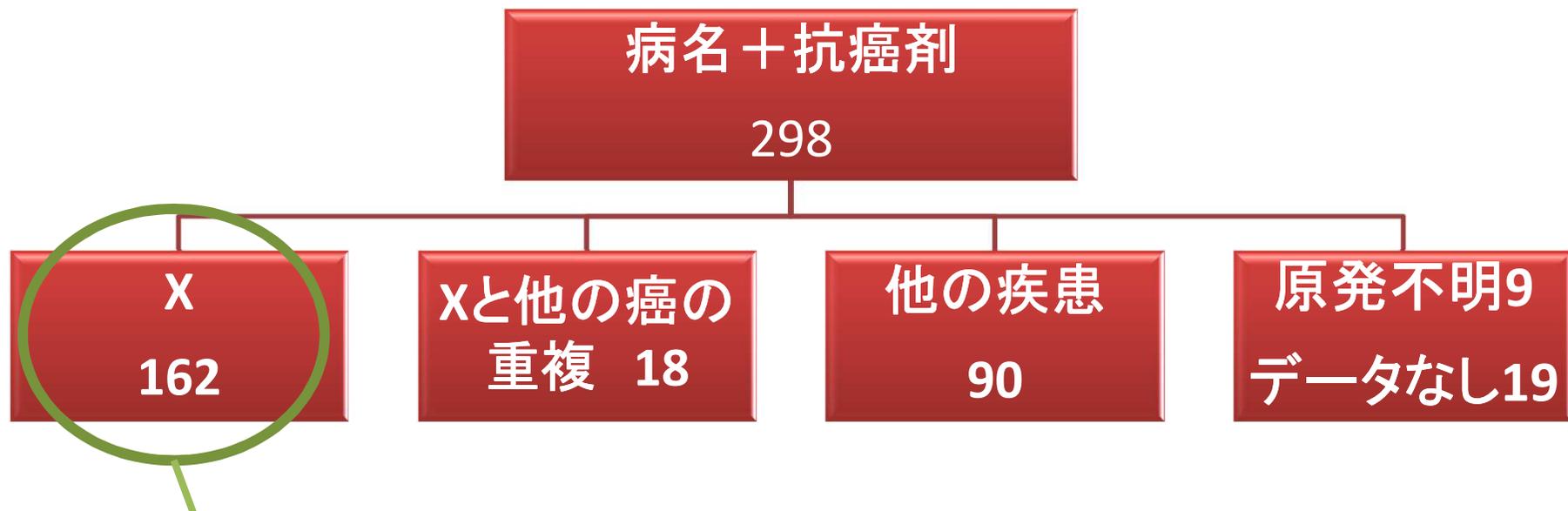
患者抽出と放射線レポート一覧 論理式



第2段階

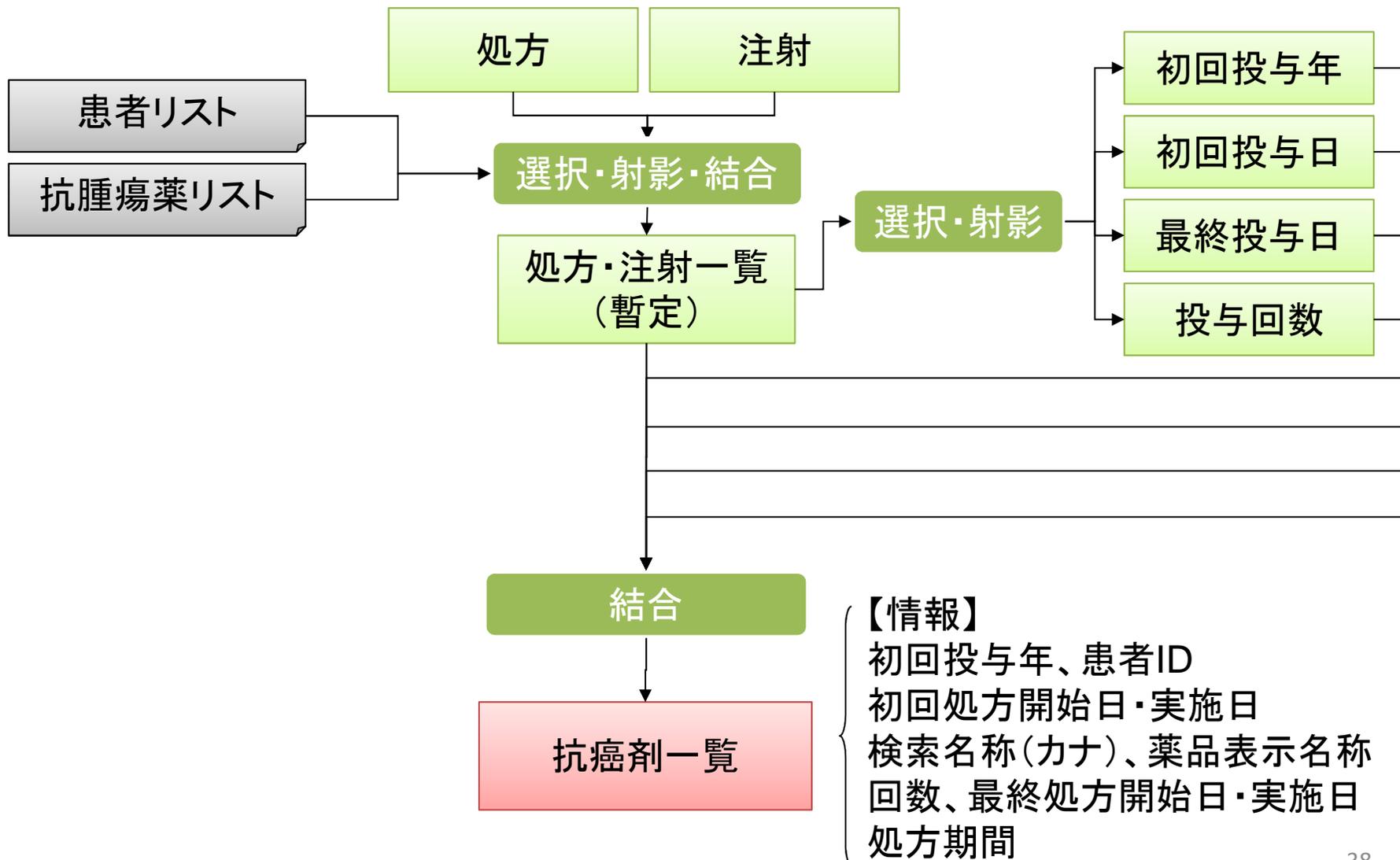
抽出した患者から対象患者を確定

(マニュアルで放射線レポートを確認)



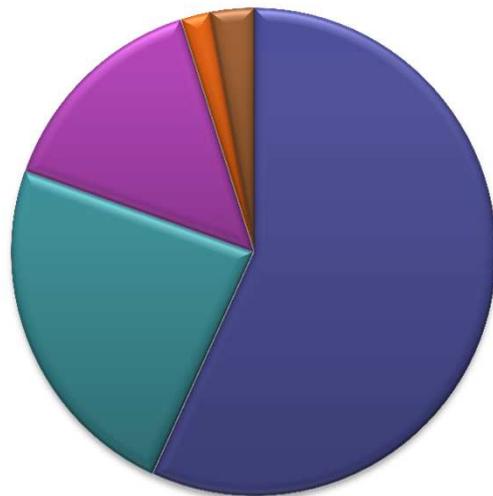
この患者についての抗癌剤治療状況を収集

対象患者の抗癌剤一覧 論理式



第3段階

確定した患者の抗癌剤治療を表示



- 1st line
- 2nd line
- 3rd line
- 4th line
- 5th line

各ラインで抗癌剤治療を終了した患者の数

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | |
|----------|------|------|------|------|-----|
| 1st line | 10 | 17 | 18 | 13 | 58 |
| 2nd line | 11 | 5 | 3 | 5 | 24 |
| 3rd line | 4 | 4 | 4 | 3 | 15 |
| 4th line | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 5th line | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | 28 | 27 | 26 | 21 | 102 |

(人)

検索システムの限界

- データの信頼性について

- 既存資料の二次利用であるため、信頼性は低い

- 病名の情報が不正確である(162/298:病名だけでは450程度)
- 他院での結果は参照できない
- テキスト形式のデータは検索が困難

- 正確性を高めるにはマニュアルによるスクリーニングが必要

- 検索に要する時間について

- 作業: 項目の定義、プログラム作成、結果の吟味→再度項目の定義とプログラム作成→内容の解釈
- 今回は2週間程度必要

考察

- 本試験では、プロトコル上の適格基準の記載がテキストであり、論理式に変換することで、目的の結果を抽出することができた
- 電子カルテの二次利用により被験者数を把握するためには、論理式に変換することを前提に適格基準を作成する必要がある
- 現在のPRMの適格基準は「言葉の分解レベル」が低く、直接論理式に変換できない
- 現時点で、電子カルテデータの信頼性も低い
- 双方の改善により、臨床試験被験者検索へのプロトコルの電子的な二次利用が期待される

THANK YOU!



Strength *through*
collaboration.