

임상연구(e-clinical trial)에서의 정보기술 활용

가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실

김석일, 최인영, 정순옥

=Abstract=

e-Clinical Trial Research Using Emerging Information Technology

Sukil Kim, Inyoung Choi, Sunok Jeong

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, The Catholic University, Seoul, Korea

Clinical trials are the most expensive and time consuming stages in the process of drug development. It is widely accepted that e-clinical technologies will have the most immediate and noticeable impact on drug development by streamlining clinical trials. Although vast majority of clinical trials are still being conducted with paper-based process, information technology is contributing to improve the clinical trial research process. Internet allows real time data collection and enhanced interactivity between study participants and site personnel. Small handheld devices, such as Personal Digital Assistants (PDAs) and cell phones, are often used to collect subject information easily and directly from subjects. Wireless internet links handheld devices to a central computer at any time and any place. Our experiences of PDA developing clinical trial data collection system and XML based e-Clinical Report Form reveals the effectiveness of technology for clinical trials. Our PDA based clinical trial data collection system can enter the data on the PDA and simultaneously transfer to the database through wireless internet. This system aims to examine the feasibility of PDAs as an innovative method for efficient and effective clinical trial data collection. Sixty four irritable bowel syndrome patients are randomly selected and divided into two groups; the control group (paper based user) and the intervention group (PDA based user). Response rate, response completeness and input error are measured to evaluate the effectiveness of the PDA clinical trial management system. Response rate of the control group (595, 94.4%) is higher than the intervention group (487, 77.3%). In addition, electronic Case Report Form (e-CRF) system was developed using Acrobat Live Cycle Forms. This system intends to provide user friendly electronic data collection system just like paper case report form.

Our efforts show that the information technology is able to improve data quality, decrease data input error, and ultimately improve the effectiveness of clinical trial data management.

Key words: e-Clinical Trials, Electronic Data Collection, Handheld Computers, Wireless Personal Digital Assistants (PDAs), Wireless internet

1. 서 론

교신저자: 최 인 영

서울시 서초구 반포동 505번지 가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실

Tel: +82-2-590-1187 Fax: +82-2-532-3820

신약의 치료제로서의 유효성과 안전성은 임상 시험에 의해서만 확립될 수 있기 때문에, 임상 시험 단계는 신약 개발과정 중 가장 중요한 단계이다^{1,2)}. 오늘날 새로운 약품 개발과 시장 진출이 빠르게 진행되는 현실에서 임상시험을 진행하는데 12~15주 정도의 기간이 소요되며, 하루의 지연 손실액은 1~2만 달러 정도로 추정된다. 자료 쿼리(query)당 평균 100달러의 추가비용이 요구되며, 자료 입력과 자료정리에 드는 비용도 증가하고 있다³⁾. 최근의 임상시험이 점점 국제적이고 다기관(multi-center) 협력을 요구하기 때문에 임상시험의 관리문제가 더욱 절실해지고 있다. 다기관 임상시험은 자료입력뿐만 아니라 자료에 대한 질문사항, 자료정리(data cleaning)에 많은 시간이 소요되기 때문이다. 따라서, 이를 감소시켜야 시판까지 이르는 시간을 단축하여 임상시험에 소요되는 비용을 감소시킬 수 있으므로 임상시험기간의 단축에 관심이 증가하고 있다³⁾. 효율적 관리와 이외에도 최근 제품 개발비가 매출보다 더 빠른 속도로 증가하고 가격 및 특허정책이 더욱 압박을 받고 있어, 연구비의 조정과 시장진출시기를 앞당기는 것이 중요한 관건으로 대두되고 있다⁴⁾.

2001년도 자료에 따르면 임상시험에서는 아직도 문서를 기반으로 한 절차가 많으며 정보수집에 정보기술을 활용하는 경우는 약 5%에 불과하였다⁵⁾. 현재 많은 임상시험들은 문서를 기반으로 한 절차를 거치고 있다. 문서기반 시스템의 문제점은 반복적인 자료 입력과 자료의 변환이 필요하고 의사, 연구자, 제약회사 대표자, 임상시험심사위원회, 실험실, 보험회사에 이르는 다양한 이해관계자들에게 적시에 정확한 정보를 제공하지 못한다. 그리고 관리자와 의사들간의 의사소통이 어려울 뿐만 아니라 국가 간의 협력

과 글로벌화도 어려운 실정이다^{3,6,7)}. 이외에도 수집된 데이터의 질 또한 문제점으로 지적되었다. 기존의 서면 기록방식은 회상 치우침(recall bias)의 단점이 있어, 실시간 입력된 자료와 회상에 의해 사후에 입력한 자료는 약 10% 이상의 정확도 차이를 보였다고 보고되었다⁸⁾. 또한 서면으로 기록하는 피험자의 순응도 평가에서 매일 정확하게 기록하였다는 응답이 90%이상이었으나, 대부분이 사후에 기록하는 것으로 나타났다⁷⁾. 회상 치우침(recall bias)의 문제점은 피험자에 대한 정확한 임상판단을 어렵게 하는 요인이 되고 있다.

본 연구는 임상연구를 지원하는 다양한 정보기술의 국내외 현황을 고찰하여 임상연구기술과 관련된 주요 이슈들을 살펴보고자 한다. 또한 PDA를 이용한 환자 데이터 수집 시스템 및 XML을 적용한 임상증례보고서 시스템 개발을 통하여 점차 확산되고 있는 정보기술을 이용한 임상시험 관리에서 고려하여야 할 사항들을 제시하고자 한다.

2. 임상시험과 정보시스템

임상시험주기는 연구가설 생성부터 다음과 같이 6단계로 구성되어 있으며 각 단계의 업무 향상을 지원하는 다양한 정보기술들이 개발, 적용된다⁹⁾.

- 1) 프로토콜 개발
- 2) 연구자/연구기관 선정과 임상시험 준비
- 3) 피험자 모집
- 4) 데이터의 수집, 모니터링 및 처리
- 5) 자료 분석 및 결과 보고
- 6) 심사 자료의 제출

이와 같이 임상연구의 계획부터 실행 및 보고를 포함하는 모든 단계를 지원하는 시스템을 임상 시험 관리 시스템(Clinical Trial Management System)으로 정의하고, 각 단계별 효율성을 향상하는 정보기술들이 개발되어 활용되고 있다¹⁰⁾.

2.1 프로토콜 개발

프로토콜 개발 단계에서는 정보기술을 이용하여 보다 정교한 프로토콜을 개발할 수 있다. 예를 들어, 연구의 안전성과 유효성을 결정하기에 적합한지를 결정하기 위해 이전에 수행된 유사 연구에서의 추정치와 측정치에 근거한 모의시험을 하거나, 체내 생화학적 경로에 대해서도 시뮬레이션이 가능하며, 이는 약물 요법의 결과를 예측하고 모델링한다. 이러한 과정을 통해 연구를 수행하기 전에 적합한 치료법을 찾을 수 있으며, 프로토콜 설계의 불일치를 확인하고, 연구 수행 동안 막대한 비용이 들어가는 프로토콜의 수정을 사전에 방지할 수 있다⁹⁾.

2.2 연구자/연구기관 선정과 임상시험 준비

임상시험의 준비과정에도 정보기술을 사용할 수 있다. 준비과정에 참여하는 다양한 인력들이 개별적으로 관리하고 있는 일정을 중앙에서 통합하여 공유함으로써 보다 원활한 의사소통이 가능하다. 또한, 임상시험 수행기관에 대한 정보를 데이터베이스에 저장하여 임상시험 기관을 선정하는 과정에도 정보기술을 활용할 수 있다. 특히 다기관 임상시험의 경우 환자 동의서 등 많은 서류들을 그대로 IRB 승인 기관에 따라 상이한 버전으로 만들어야 한다. 정보기술을 이용하여 전자적으로 서류를 제출하고 전자서명을 이용하여 인증하는 형태로 IRB 승인 프로세스를 변화함으로써 IRB 승인에 소요되는 기간을

단축할 수 있을 것이다⁹⁾.

2.3 피험자 모집

피험자 모집에도 정보기술을 이용할 수 있다. 대부분의 피험자들은 자신이 진료받는 의사로부터 임상시험에 대한 정보를 알게 되지만 전자 메일을 이용하거나 대규모 임상시험의 경우 콜 센터를 통해 알릴 수도 있다. 어떤 임상 센터는 연구 대상자의 데이터베이스를 개발하여 연구 대상자에 대한 정보를 통합 수집하고 현재의 상태를 추적하고 예산을 책정하기도 한다. 또한 이 데이터베이스를 이용하여, 시험 대상자들을 추적관찰하고 진행에 따른 수익을 계산할 수 있다⁹⁾.

2.4 데이터의 수집, 모니터링 및 처리

문서기반에서는 임상증례보고서(CRF)를 3~4개의 사본을 보관하여야 하며 모니터요원은 임상증례보고서(CRF) 자료들과 원자료(source) 문서를 대조하는 방식으로 모니터링을 수작업으로 진행된다. 이렇게 수집된 데이터를 이후에 수작업으로 데이터베이스 입력하면서 입력 오류 및 중복 입력 등이 나타나게 되었으며 최근 다양한 형태의 임상시험자료 수집방법이 개발되었다¹²⁾. 임상시험 자료수집을 향상시키기 위해 적용되는 시스템을 일반적으로 전자 자료 수집(Electronic Data Capture, EDC)이라고 한다. Clinical Data Interchange Standards Consortium에서는 EDC를 전자적으로 자료를 수집하거나 획득하는 것(예, 모뎀, 웹 기반, OMR/OCR 또는 음성 문서, 상호 음성 반응, 그래픽 인터페이스, 실험실 자료 인터페이스 또는 터치 스크린 등)으로 정의하고 있다. 2002년도에 CenterWatch와 CDISC가 함께 실시한 설문에서 24%가 EDC기술을 사용

하고 있으며 향후 그 비율은 점차 증가할 것이라고 예측하였다¹¹⁾. 그러나, 2001년도 조사에 따르면 임상 데이터 수집의 95%가 아직도 수작업으로 진행되고 있다¹²⁾.

2.5 자료 분석 및 결과 보고

통계학자들은 통계 분석부터 연구자들의 연구 결과해석을 돕기 위해 결과를 테이블이나 그래프로 생성하는 일련의 작업들을 정보기술에 의존해왔다. 데이터베이스가 빨리 락(lock)이 될수록 통계학자들의 업무도 신속해 진다. 이 단계에서는 최근 업무 프로세스의 향상이 두드러졌다. 통계학자가 프로토콜이 통계학적으로 적절하게 설계 및 분석이 이루어진 것을 확실하게 되면 데이터베이스가 락이 될 때까지 기다릴 필요없이 수집된 데이터에 맞게 테이블을 설계하고 그 테스트데이터를 액세스하여 테스트할 수 있다. 이러한 과정을 통해 완전한 데이터가 생성되기 이전에 결과를 분석할 수 있다⁹⁾.

2.6 임상시험 자료의 제출

1997년 FDA는 표준에 근거한 임상시험 자료의 전자적 접수를 허용하는 지침인 21 CFR 11을 발표하였다⁹⁾. 임상자료의 전자 접수에 관한 지침 문서들은 자료 표준을 사용함으로써 임상데이터의 검토를 편리하게 하였다. 표준 데이터 양식으로 전자 자료를 받게 되면 해당 치료 영역 내에서 접수된 자료 간의 비교가 가능하게 될 것이다. 또한, 잠재적으로 위약-대조군 연구에서 요구되는 피험자 표본수(Sample size)가 줄어든다. 전자 접수는 검토자들이 데이터를 나눌 수도 있고 추가적인 분석을 위해서 임상시험 의뢰기관들에게 다시 자료를 보낼 필요 없이 분석에 대한 검토가 가능할 것이다. 현재 전자 자

료 접수에 대한 FDA의 요구사항은 SAS transport file의 형태나 PDF의 형태의 전자 문서로 제출할 수도 있다⁹⁾. 접수되는 자료의 구조나 내용에서의 표준화하려는 노력이 지속되고 있고, 검토 도구의 개발에 대한 노력도 하고 있다. 이러한 모든 단계들이 FDA의 검토 절차를 향상시키고 수월하게 하려는 전반적인 목표에 대한 기반을 이루고 있다.

3. 전자 임상데이터의 표준

임상시험 프로세스에서 생성되는 데이터의 표준 포맷이 없어서 같은 데이터를 중복 입력하고 여러 데이터베이스에 분산된 데이터를 통합하여야 했다. 만약 임상 시험에서 표준을 사용하면 모든 시스템이 유사한 모양을 가지게 되므로 매번 새로운 시스템을 습득할 필요가 없을 것이다. 임상시스템 데이터 표준은 사이트, 병원, 제약회사, 정부기관 모두를 위해 임상 시험 프로세스를 향상시키기 위해 필요하다.

1999년 FDA는 향후 전자적으로 서류를 제출하여야 할 것을 대비하여 이에 대한 지침을 발간하였지만, 이 지침은 어떤 데이터를 어떻게 관리하여야 하는지에 대한 구체적인 사항은 제시하지 못하고 있다¹³⁾. 이후 임상시험 표준은 2000년도에 설립된Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)에 의해 많은 진보가 이루어 졌다. CDISC는 FDA 에 제출할 데이터의 모델을 규정한 Submission Data Interchange 부분과 연구 사이트에서 수집되는 임상 데이터 모델을 규정한 Operation Data Interchange 부분으로 구성되어 계속 진화해 가고 있다¹⁴⁾ (Fig. 1).

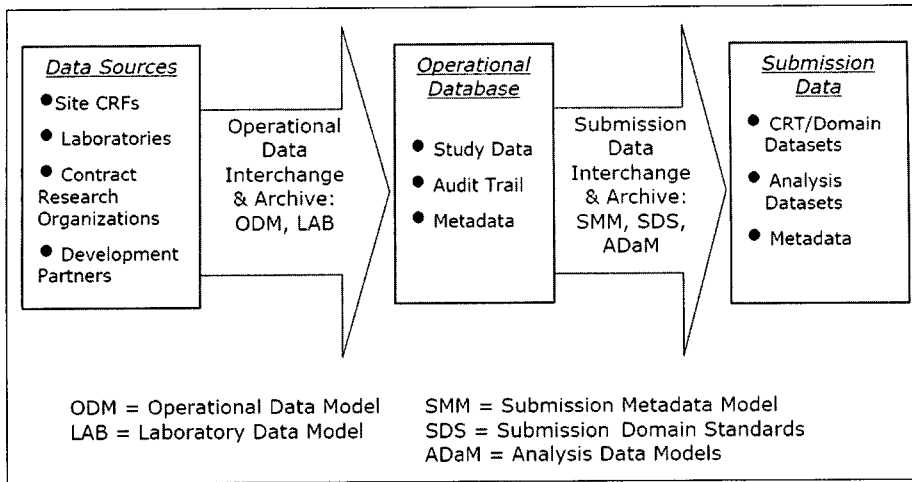


Fig. 1.

3.1 CDISC Operational Data Interchange

운영 데이터 호환모델(Operation Data Interchange: ODI)은 임상시험 과정에서 수집되는 임상 데이터를 어떻게 표현할 것인지를 정의하고 있다. 연구자들이 점점 다양한 형태의 문서나 eCRF를 사용하면서 데이터를 한 시스템에서 다른 시스템으로 또는 한 기관에서 다른 곳으로 옮기는 것이 더욱 어려워지게 되었다. 이러한 임상 데이터의 호환을 용이하게 하고자 하는 것이 ODI가 탄생한 배경이다. ODI는 임상시험에 사용되는 데이터 모델을 제시하고 있는데 이는 운영 데이터 모델(Operation Data Model: ODM)과 임상시험과정에서 발생하는 각종 검사 데이터의 수집 및 교환을 위한 표준 모델인 검사 모델(Laboratory Data Model: LAB)로 구성되어 있다.

3.2 CDISC Submission Data Interchange

제출 데이터 호환모델(Submission Data Interchange: SDI)은 임상시험 심사위원들을 위해 일관되고 유용한 데이터를 제출할 수 있는 메커니

즘을 제시하고 있다. SDI에 포함된 SMM(Submission Metadata Model)은 12개의 공통 안전도메인 조직을 보호하기 위해 공통되는 메타데이터의 표준을 제시하고 있다. 이러한 메타데이터 구조는 통계적 분석 데이터셋을 포함하여 어떤 형태의 제출 데이터에도 적합하도록 설계되어 있다. 메타 데이터 모델의 다른 요소는 핵심 변수의 개념(concept)이다. CDISC는 모든 연구에 표현되어야 하는 공통 변수를 정의하였다. 특정 시험에만 적용되는 변수 외에 환자 식별자, 연구자, 성별, 인종, 방문, 날짜, 시간 등 공통 변수를 정의하였다. 분석 데이터셋 모델링(Analysis Data Set Modeling: ADaM)은 정부에 제출할 통계 결과를 생성하기 위한 가이드 라인과 예제이다. 이 모델은 통계적인 심사를 위한 심사자들의 요구를 만족시키기 위하여 개발되었다.

4. 임상정보시스템 기술

4.1 인터넷

인터넷은 임상시험 데이터를 수집하고 관리하

는 데에 소요되는 시간과 자원을 감소시키고 수집된 자료의 질을 향상시킨다⁹⁾. 또한, 최종결과에 대한 정보의 제공이 용이해지고, 동일한 데이터의 반복 입력을 감소시켜 신속한 의사결정이 가능하게 하고 임상시험의 총 업무로드를 감소시켜 업무 프로세스를 신속하게 하는 등 다양한 장점을 가질 수 있다³⁾. 그러나 유선 인터넷을 이용하여 피험자의 임상자료를 리얼타임으로 획득하고자 할 경우 인터넷이 접속되는 장소에 있어야 한다는 단점이 있다⁸⁾.

4.2 휴대용 정보 단말기(Handheld device)

최근 PDA나 팜탑 (Palmtop)과 같은 휴대용 정보 단말기들이 점차 임상 시험에 많이 사용되고 있다¹¹⁾. Gartner group 부사장 Kleinberg는 WAP (wireless application protocol)이나 PDA(personal digital assistant)와 같은 무선 개인정보단말기(Handheld computer)가 향후 e-healthcare 분야에서 가장 각광 받을 것으로 예상하였다¹⁵⁾. 또한 13회 Healthcare Information and Management System Society (HIMSS) Conference의 Leadership survey의 결과를 보면 PDA의 활용이 2001년 31%에서 2002년 50%로 증가하고 있으며 그 활용범위도 점차 증가할 것으로 예상되었다¹⁶⁾. 이러한 도구들은 시간과 장소에 구애 받지 않고 피험자의 정보를 직접 수집할 수 있다. 종이로 수집된 자료를 사후에 데이터 베이스에 입력하는 방식에서 리얼 타임으로 데이터를 수집하여 연구 참여자와 사이트간의 의사소통이 원활해 진다. 예를 들어 연구기간 중 환자가 해야 할 모든 일정을 미리 입력하여 휴대폰으로 피험자의 방문일자나 복약시간을 통보하거나, 데이터를 입력하도록 유도할 수 있다.

그러나, 한번에 전송할 수 있는 자료의 양이 제한적이라는 단점이 있다. 또한 데이터를 전송하기 이전에 휴대용 단말기의 경우 잃어버리거나 분실하였을 경우 원자료를 분실할 수 있고 환자의 기밀을 유출할 수 있는 위험이 있다. 무선 인터넷의 발달은 수집된 데이터를 바로 전송할 수 있게 되었으며 휴대용 단말기를 위한 보안 시스템도 점차 발달하고 있다⁸⁾.

4.3 무선 인터넷

인터넷은 호스트 컴퓨터와 로컬 컴퓨터 간의 일정한 속도의 네트워크가 요구된다. 이러한 유선 시스템은 유선 네트워크가 연결되는 장소에서만 데이터를 전송할 수 있다는 단점이 있다⁸⁾. 반면 무선 인터넷은 컴퓨터나 PDA를 중앙의 컴퓨터에 쉽게 연결할 수 있다는 장점이 있다. 그러나, 보안은 무선 인터넷에서 중요한 이슈이다. 무선에서는 정보의 유출이 훨씬 용이하므로 모든 데이터는 반드시 인크립트(encrypt)되어야 한다.

4.4 XML

XML은 확장성 생성 언어(eXensible Markup Language)의 머리말로서 HTML의 한계를 극복하고자 1996년 W3C(World Wide Web Consortium)에서 제안하였다¹⁰⁾. XML은 자료의 구조를 표현하는 XML 스키마와 실 자료인 XML 문서(혹은 instance), 자료의 표현인 XML style sheet으로 분리되었다. XML은 다른 사업에서도 데이터 교환을 위한 프레임워크로 활용되고 있는데 임상시험 소프트웨어를 개발하는 업체에서도 점차 활용되고 있다. 한편 임상 시험의 표준 데이터 모델인 CDISC역시 XML을 기반으로 하고 있다.

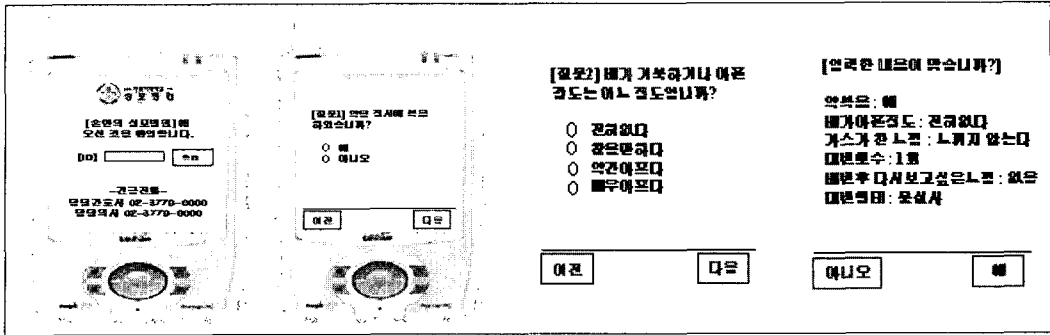


Fig. 2. PDA 임상연구시스템의 로그인 화면과 피험자의 유효성평가변수 화면

5. 정보기술을 이용한 임상연구 사례

5.1 무선인터넷 PDA를 활용한 임상시험 데이터 수집

임상시험 자료입력에 있어서 무선 PDA라는 새로운 도구를 활용하여 피험자들이 변수를 직접 입력하도록 한 후 기존의 서면 기록 방법을 비교, 분석함으로써 새로운 방법의 운용효과를 고찰하였다. 이를 위해 서울지역에 위치한 약 700병상 규모의 C대학병원에서 과민성대장증후군(irritable bowel syndrome)으로 외래를 방문한 환자 중 내복약 R에 대한 임상시험의 피험자 선정기준 및 제외기준에 적합하고, 임상시험에 참여하기로 동의한 환자 64명을 대상으로 임상시험을 설계하였다. 임상시험은 1주의 투약 전 기초기간과 이후 4주 동안 위약 혹은 내복약 R 1일 1정(오후 8시)을 무작위 배정하여 이중맹검으로 투여하였다. 1차 방문 후 1주간의 투약 전 기초기간 동안 피험자 선정 및 제외 기준에 근거하여 적합성 여부를 검토하여 피험자를 선별하였다. 피험대상으로 적합하다고 판단되면 2차 방문 시부터는 환자를 투약군(내복약 R 복용)과 위약군(위약 복용)으로 나누어 임상시험을 진행하였다. 참여하는 모든 환자들로부터 시험

전 자필동의서를 받고, C병원 임상연구심사위원회 (Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

임상시험 동안 피험자와 모니터링원간의 진행 과정을 지원하는 PDA기반의 임상연구시스템은 피험자모듈과 관리자 모듈로 구성된다. 피험자 모듈은 피험자들이 1주간의 평가기간과 4주간의 의약품투여기간 동안 유효성 평가변수를 입력한다. 유효성 평가변수는 임상시험 진행기간 동안 증상개선에 대한 만족도와 관련한 피험자의 기록내용이다. 평가변수 4가 '아니오'로 입력되면 화면은 입력내용확인 화면으로 이동한 후 종료되며, 피험자의 권한은 매일의 데이터 입력이 가능하며, 조회 및 수정은 불가능하다. Figure 2는 PDA 임상시스템의 로그인 화면과 피험자의 유효성평가변수 화면을 보여주고 있다.

임상시험을 위한 1차 방문한 64명을 실험군(PDA를 통한 증례기록부 입력)과 대조군(서면 증례기록부 기록)으로 무작위 배정하고, 매일 증례기록부를 작성하도록 하였다. 환자동의서와 기본정보는 한번만 입력하면 되므로 1차 방문 시 담당 간호사가 컴퓨터에 입력하였다. 투약 전 기초기간인 1차 방문 시부터 투약이 종료되는 임상시험 제5주차(6차 방문)까지 실험군은 PDA를 통해 e-CRF에 입력하여 전송하고, 대조

Table 1. Response rate

Unit : N(%)

Variable		Paper	PDA	χ^2	P
Response rate	Response	595 (94.4%)	487 (77.3%)	76.31	0.0001
	No response	35 (5.6%)	143 (22.7%)		
Response completeness	Complete	3409 (95.5%)	2894 (99.0%)	71.71	0.0001
	Incomplete	161 (4.5%)	28 (1.0%)		
Total input error(case)		78	52		
Total input error(patients)		11	14		
Average error rate per patients		7	4		

군은 서면 증례기록부에 투약여부와 피험자가 판단한 지난 한 주 동안의 전반적인 증상 완화 정도(1차 유효성 평가변수, 매주 입력) 및 일별 증상 완화정도(2차 유효성 평가변수 6개, 매일 입력)를 서면으로 입력하였다. 실험군의 경우 투약 후 다음날 오후 2시까지 입력하는 것을 원칙으로 하였고, 대조군의 경우 일주일간 기록한 증례기록부를 그 다음 방문 시에 일괄 제출하고, 이를 모니터요원이 홈페이지를 통해 입력하도록 하였다.

PDA의 운영효과는 응답율, 응답완성도 그리고 입력 오류의 수로 측정하였다. 응답율은 대상자들이 2차 방문부터 5주에 걸쳐 증례기록부를 입력하였는지를 측정하였고 응답완성도는 증례기록부에 입력하여야 하는 개별 설문문항들을 완벽하게 입력하였는지를 측정하였다. 그 연구 결과 문서를 Table 1과 같이 PDA를 이용한 군의 응답율이 높게 나타났으나, 각 문항의 응답완성도를 보면 PDA를 이용한 군이 문서를 이용한 군보다 응답완성도가 더 높았다. 또한 입력오류의 경우 문서 사용자의 1인당 입력오류에 비해 PDA 사용자의 입력오류가 적은 것으로 나타났다. 이는 PDA 기반의 임상시험관리 시스템이 응답완성도 측면이나 입력 오류의 감소 측면에서 문서기반(서면기록방식)보다 우수함을 보여주고 있다. 본 연구결과를 통해 PDA를 이

용한 임상데이터 입력 및 관리가 문서기반에 비해 응답 완성도나 입력 오류 감소 측면에서 효과적임이 증명되었고 애플리케이션의 보완을 통해 입력 오류를 감소시키면 양질의 임상 데이터의 확보 및 운영에 유용할 틀이 될 것으로 예측된다.

5.2 XML을 이용한 e-CRF 시스템 개발

e-CRF System중 상용화된 Client System 기반의 시스템과 웹 기반의 시스템들을 검토한 결과 몇 가지 제한 점이 있었다. 먼저 사용자 측면에서 볼 때, 상용화된 시스템은 사용자 요구에 맞게 쉽게 수정이 되지 않아 제공된 기능만을 사용하여야 하였다. 웹 기반 시스템의 경우 사용자의 요구 반영이 가능하고, 종이 CRF 그대로 구축이 가능하나 연구비용에 비하여 개발 비용이 높게 소요되었다. 또한 새로운 시스템마다 새로운 사용자의 교육이 필요하며, 개발 또는 구매비용이 소요되었다. 운영자 측면에서는 새로운 임상시험마다 새로운 시스템을 개발해야 하고 시스템별로 상이한 개발방법론을 적용하여 데이터 관리가 어렵다. 또한 이로 인해 개발 비용 및 시간이 많이 소요되며 별도의 운영인력이 필요하다.

이에 연구자가 기존에 사용하던 종이 CRF과 유사한 시스템을 개발하여 사용의 편리성을 증

가시키고, 교육기간을 단축하고자 하였다. 이를 위해 MS-word로 작성된 CRF를 PDF로 변환하여 PDF 문서에 XML Schema 적용하여 입력 폼을 개발하고 그 외 관리메뉴는 웹 기반으로 구현하였다. 이 시스템은 XML 기반으로 개발하고 각 임상시험마다 공통되는 항목을 추출하여 Schema에 적용함으로써, 시스템의 재사용성을 높여 개발비용 및 유지관리 비용을 절감시키고자 한다. Ms-word나 한글로 만들어진 Paper CRF를 PDF문서로 변환하고 입력 가능한 형태로 구현하기 위해 기본 구조를 Altova사의 XML spy를 이용하여 XML Schema로 제작하고 Adobe LiveCycle Designer로 폼을 Design하여 XML문서를 생성하고 Web based System을 이용하여 사용자에게 배포하였다(Fig. 3). 이 시스템은 빠르고 유연하게 Schema 변경할 수 있고 처리 Style변경만으로 데이터를 XML 형태로 수집할 수 있다. 즉, 시스템이 정적이 아니라 XML Schema가 발전하면서 바로 적용할 수 있는 동

적 시스템으로 설계되어 있고 임상시험 종결 후, 축적된 피험자별 XML 파일에 맞는 style sheet을 적용함으로써, 통계자료를 간단하게 처리할 수 있다. 향후 XML Schema 제작 숙련도 및 CRF 항목의 일반화에 따라 시스템 개발기간이 3~4일이면 완성될 것을 목표로 있고 연구자도 손쉽게 Schema 제작 및 폼을 design할 수 있도록 구현할 계획이다. 입력된 데이터는 데이터베이스에 XML문서 형태로 저장되어 데이터 분석 및 검토가 빠르고 용이하며, XML 특징에 의해 입력과 동시에 데이터 Validation이 가능하다.

XML Schema는 Fig. 4와 같이 공통된 항목을 “Base Schema”로 구성하고 각 visit별로 실시하는 고유항목을 추가하는 형태로 제작하였고, 각 visit별로 구성하여 CRF의 데이터 입력시 이전 visit의 내용은 “읽기전용(수정불가능)”으로 보여주고 해당 visit의 데이터만을 입력할 수 있도록 하였다. 이렇게 구성된 스키마는 임상 연구가 계속되면서 공통된 항목도 축적되어

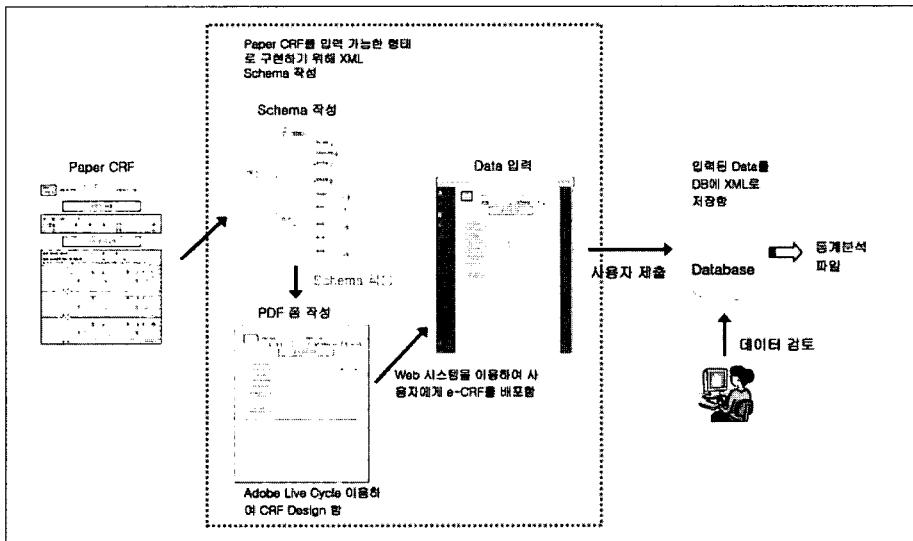


Fig. 3. Work flow of XML based e-CRF system.

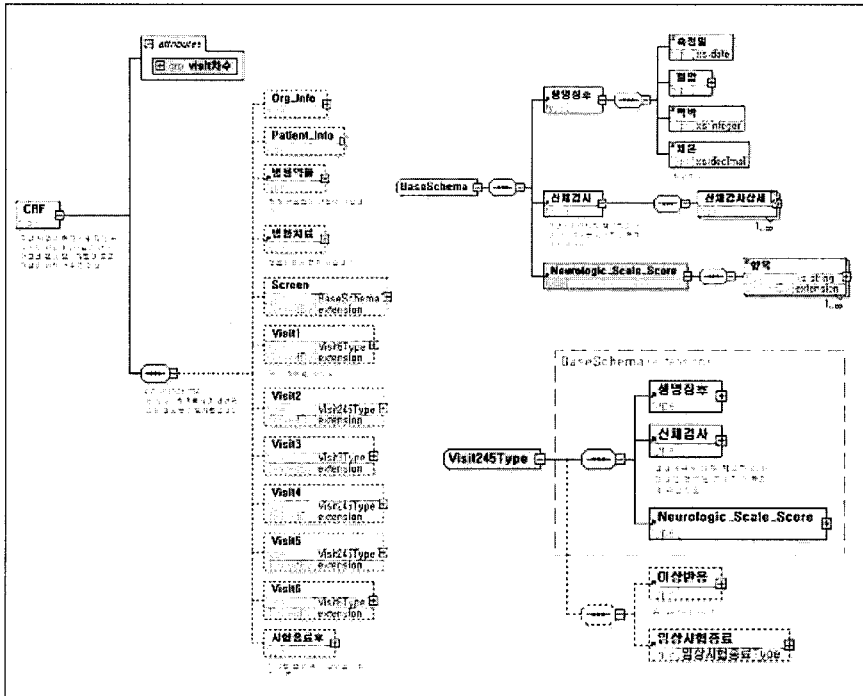


Fig. 4. XML Schema of e-CRF system.

점차 CDISC와 같이 표준화된 데이터 모델로 발전될 수 있을 것이다.

6. 결론

임상시험에서 PDA나 XML과 같은 정보기술을 적용하여 임상시험의 생산성을 향상하고자 하는 노력은 계속될 것이다. 최근 국내에서도 PMS 시스템 및 e-clinical trial 시스템의 개발 계획이 발표되었다¹⁷. 현재의 임상 시스템 기술들은 임상 연구 단계 중 일부 단계들을 지원하고 있다. 이와 같은 단계별 솔루션들은 자료나 정보의 고립이 일어나 자료가 중복되고 때로는 불일치하며 사용하기 어렵다. 정보 기술의 적용을 통하여 최대한 가치를 얻기 위해서는 시스

템간의 통합과 표준화의 노력이 수반되어야 할 것이다. 현재 미국, 유럽, 일본은 임상 연구의 국제 표준인 CDISC의 개발을 위한 조직을 구성하여 교육 및 표준의 적용을 활발히 지원하고 있다. 향후 임상연구에서의 정보기술의 활용의 확산에 앞서 임상시험 데이터의 표준을 제정하고 전산으로 처리된 임상시험 데이터의 관리를 위한 관련 법규를 제정하는 데에 더욱 관심을 가져야 할 것이다.

Acknowledgement

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A060093)

참 고 문 헌

1. Shin SG. *Clinical Trials of Drug*. *J Korean Med Assoc* 1998; 41(8): 806-9(Korean)
2. Koo HW, Kwak MJ, Lee Y, Park BJ. *Comparison of Efficiency between Individual Randomization and Cluster Randomization in the Field Trial*. *Korean J Prev Med* 2000; 33(1): 51-55(Korean)
3. Dimena S, Dadiel J, Mikael P, Michael W. *Clinical Operations Online(COOL)-A World Wide Web-based Approach to Running Clinical Trials: Results from two International multicenter gastrointestinal trials*. *Drug Inf J* 2001; 35: 745-53
4. Chadwick B, Nonemaker S, Bien M. *Implementing Electronic Data Capture*. *Appl Clin Trials* 2002; 2: 36-40
5. Bunn G. *Scaling up EDC. How to move away from paper trials*. *Appl Clin Trials* 2002SDC Supl:12 -4.
6. Piazza R. *Integrated Web-based clinical data handling solutions*. *Drug Inf J* 2001 Jul-Sep; 35: 731-5
7. Marks R, Bristol H, Conlon M, Pepine CJ. *Enhancing clinical trials on the internet: lessons from INVEST*. *Clin Cardiol* 2001; 24: V17-23
8. Pollard JK, Fry ME, Rohman S, Santarelli C, Theodorou A, Mohoboob N. *Wireless and Web-based medical monitoring in the home*. *Med Inform Internet Med* 2002; 27(3): 219-227
9. Kush, RD, Bleicher, P, Kubick W, Kush S, Marks, R, Raymond, S, and Tardiff, B. *"e-clinical Trials: Planning & Implementation"*, Thomson CenterWatch, Boston, MA, USA (2003).
10. U.S. *Clinical Trial Management Systems 2004 Vendor Analysis: Leadership Grid and Market Shares, 2004*. Available from www.idc.com
11. *Conspiring Forces Behind EDC Adoption, A Special CenterWatch Article Reprint, 2003*. 10(2). Available from <http://www.centerwatch.com>
12. Lopez-Carrero, C, Arriaza El. Bolanos, E, Ciudad, A, Municio M, Ramos, J, Hesen, W. *Internet in clinical research based on pilot experience*, *Contemporary Clinical Trials*, 2005, 26 235-243.
13. Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11) *Electronic Records; Electronic Signatures*. Available from www.fda.gov.
14. CDISC Strategic Plan(2006-2009). Available from <http://www.cdisc.org>
15. Kleinberg, 2002, <http://www.nehimss.org/publications/Mobile-Apps-Gartner-03.ppt>
16. *Leadership Survey. 13th Annual HIMSS (Healthcare Information and Management System Society). 2002* www.bit.co.kr