임상시험자료 관리를 위한 전자문서 표준안 및 지침서

서울대학교 자연과학대학 생물정보학협동과정¹, 서울대학교 의과대학 예방의학교실²

김옥구¹, 박병주^{1,2}

=Abstract=

Introduction to Electronic Document Standards and Guidelines for the Management, Exchange, and Submission of Clinical Trial Data

Okgu Kim¹, Byung-Joo Park^{1,2}

*Interdisciplinary Program in Bioinformatics, Seoul National University College of Natural Sciences¹
Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine²*

Background and Objectives: Electronic documents provide cost-time benefits over paper documents generated during clinical trials. Electronic document standards and guidelines for management, exchange, and submission of clinical trial data are now being prepared by international standard organizations. As a step from paper based clinical trial toward electronic clinical trial, it is essential to keep up with international electronic document standards and guidelines.

Methods: We introduce electronic document standards and guidelines, which were discussed at the 18th Drug Information Association Electronic Document Annual Meeting. We first present the necessity of standards and guidelines related to electronic documents of clinical trial data. Next, we introduce international standard organizations including ICH, CDISC, and regulatory agency like US FDA, and their standards and guidelines.

Results: ICH has developed guidelines for the registration of pharmaceuticals for human use. It has proposed two electronic document standards, Individual Case Safety Report and Electronic Common Technical Documents. US FDA posted final rules and drafts describing submission of data for new drug application in electronic format. CDISC develops models for submitting clinical trial data, operating institutions performing clinical trials, and generating metadata from statistical data.

Conclusion: The standards and guidelines related with electronic documents of clinical trial data presented by international standard organizations will play a key role in the era of electronic clinical trials. It is recommended to join the standardization movement while standards and guidelines are actively being prepared.

Key words : Clinical trial, Standards, Guidelines, ICH, FDA, CDISC.

*본 연구는 과학기술부 국가지정연구실사업 M10302000093-03J0000-04710의 지원으로 이루어졌음.

교신저자 : 박병주

소 속 : 서울대학교 의과대학 예방의학교실

주 소 : 서울특별시 종로구 연건동 28번지 우) 110-799

전 화 : 02) 740-8325, 팩스 : 02) 747-4830 E-mail : bjpark@snu.ac.kr

1. 서 론

국제약물정보협회(Drug Information Association, DIA)는 의약전반에 관련된 정보교환을 위해 체계 중립적인 입장을 견지하면서 국제적인 학술행사를 지원하는 단체이다¹⁾. 이 단체는 신약의 개발과 의약품의 관리에 관련되어있는 규제당국, 제약회사 등이 주도적으로 이끌고 있다. DIA에서 지원하는 행사 중 전자문서관리(Electronic Document Management, EDM)회의는 신약개발 및 시판되고 있는 의약품과 관련된 정보를 전자문서로서 수집, 관리, 제출하는 업무와 관련된 주제를 다루는 회의이다. 현재 DIA EDM의 중요한 주제 중 하나는 신약승인신청(New Drug Application, NDA) 시에 사용되는 종이기반 자료제출을 전자문서화하여 자료준비와 승인과정에 소요되는 기간을 단축시킬 수 있도록 개발하고 있는 표준안 및 지침서를 소개하고 토론하는 것이다. 이를 위해 DIA EDM은 미국 식품의약품안전국(Food and Drug Administration, FDA)등 규제당국과 국제조화회의(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 및 임상자료호환표준협의체(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)와 협력하여 전자문서 표준안 및 지침서를 회의의 참석자들에게 소개하고 토론하는데 힘을 쏟고 있다.

이 글에서는 2005년 2월 미국 필라델피아에서 열린 제18차 DIA EDM 연차회의에서 논의된 내용 중 전자문서 표준화의 중요성과 함께 임상약리학과 밀접한 관련이 있는 ICH, FDA, CDISC의 전자문서 표준안 및 지침서 제안활동에 대하여 간략하게 소개하고자 한다.

2. 전자문서 표준안 및 지침서의 필요성

정보기술(Information Technology)분야에서 활발히 진행되고 있는 표준화는 의료분야의 정보기술에서도 이미 시작되었거나 현재 시작되고 있는 실정이다. Health Level 7,²⁾ CDISC,³⁾ ICH⁴⁾ 등의 단체는 각각 의료전반, 임상시험자료관리, 그리고 임상시험수행의 고유영역에서, 일정한 표준적인 절차를 거쳐 만들어지는 표준안과 특정 단체에서 제안하는 지침서를 만드는 활동을 수행하고 있다. 이들 단체가 제안하는 전자문서 표준안 및 지침서의 공통적인 특징은 현재 작업이 활발히 진행되고 있는 상태에 있다는 점이다. 이들은 종이기반 임상시험의 문제점을 극복한 전자임상시험의 표준화에 기여할 수 있다⁵⁾. 전자임상시험 체계를 구축함으로써 종이기반 임상시험에 비하여 임상시험의 진행이 빨라지고 수집된 자료가 정확해지며 수집된 정보는 일관성있게 저장되고 공통된 규격을 통하여 의사소통이 이루어지고 또 규제당국에 제출된다⁶⁾.

정보기술이 의료행위 전반에 걸쳐 두루 적용되고 있는 오늘날에 전자문서의 표준화는 다음과 같은 이유로 더욱 필요해진다. 첫째, 사람과 달리 컴퓨터는 주어진 형식에 대해서만 이해하며 추론등의 기능은 제한된다. 따라서 상호운용성을 보장하기 위하여 정확하고 표준화된 형식의 자료표현이 요구된다. 둘째, 다른 기관과 전자문서 통신에서 정확한 의미전달을 위해서는 서로가 공통된 용어 및 규약을 사용하여야 한다. 이러한 규약을 이용하여 통신하는 기관으로는 임상시험 수행기관(Investigator Site), 임상시험 자료관리기관(Data Management Center), 임상시험수탁기관(Contract Research Organization, CRO), 임상시험의뢰기관(Sponsor) 등이 있다. 전자문서 표준안을 이용한 자료

관리 및 교환은 종이문서를 이용한 관리 및 교환에 비하여 질적 수준 향상, 시간단축효과 및 비용절감효과를 나타내는 장점을 제공한다.

정보기술은 신약승인 신청에 필요한 자료를 전자문서화하기 위하여 관련 분야에서의 적용이 급속히 활성화되고 있다. 이와 같이 정보기술 활발히 적용되고 있는 이유는 다음과 같다. 첫째, 신약승인신청을 위해 준비하여야 하는 문서가 매우 방대하다. 제약회사는 방대한 자료를 오류없이 준비하고 관리해야 하고 또한 신약승인신청 심사기간 중 필요한 부분의 추가, 변경, 삭제하는 일련의 활동에 대해 많은 비용을 지출하고 있다. 그러나 종이문서를 전자문서화하여 제출하면 종이문서를 준비하고 보관하는데 드는 비용을 크게 줄일 수 있다.

둘째, 규제당국의 신약승인신청 검토자가 제출된 방대한 종이문서들을 검토하는데 많은 시간이 소요되고 있다. 특히 필요한 부분을 검토할 때 종이문서가 보관되어 있는 곳에서 필요한 정보를 찾는 데 불필요한 시간이 낭비되고 있는 실정이다. 이러한 검토자체 이외의 시간낭비는 자료를 전자문서로 제출함으로써 크게 줄일 수 있다. 현재 전자문서기술에서 많이 사용되고 있는 책갈피 혹은 하이퍼링크를 사용함으로써 필요한 자료를 쉽고 빨리 찾을 수 있으므로 검토자의 검토시간을 줄일 수 있다. 셋째, 세계적으로 전자문서 표준이 정착되고 제약업체와 각국의 규제당국이 이를 보편적으로 채택하게 되면 다른 국가에 대하여도 전자문서로 제출할 것을 요구할 가능성이 높다. 국내 제약산업과 규제당국이 뒤늦게 대응하여 국내 기술축적 시간을 가질 기회를 놓치고, 더욱이 표준화된 해외 임상시험자료를 국내에 그대로 적용할 것을 요구할 경우 신속히 신약승인과정에 도입할 시간을 갖지 못하게 되어 피해가 커질 수 있다.

3. 국제조화회의(ICH)

ICH는 미국, 일본, 유럽연합의 정부규제당국과 제약협회 대표자, 그리고 국제제약협회의 대표들로 구성된 단체이다. 이 단체는 의약품의 승인과 관련된 기술적 지침서를 개발하고 개정하며 나아가 그러한 지침서를 전세계 국가에서 적용하는 것을 목표로 삼고 있다⁴⁾.

ICH는 품질(Quality), 안전성(Safety), 유효성(Efficacy), 및 중복성(Multidisciplinary) 분야와 관련된 지침서를 제안하고 있다. 품질 분야에는 화학물질 및 의약품의 품질보증을 위한 주제, 안전성 분야에는 시험관 혹은 생체에서 수행된 전임상실험과 관련된 주제가 다루어지고 있다. 그리고 유효성 분야에는 임상시험과 관련된 주제들이, 중복성분야에는 위 세가지 분야 가운데 두 가지 분야 이상과 동시에 관련된 주제들이 다루어진다. 현재 이들 지침서의 내용을 전자문서에 적용하는 작업이 진행 중이다. ICH 지침서의 전자문서에의 적용은 Multidisciplinary 분야의 M2: Electronic Standards for Transmission of Regulatory Information (ESTRI) Experts Working Group (EWG)에서 진행하고 있으며 현재 개별안전성보고(Individual Case Safety Report, ICSR^{7,8,9)} 과 공통기술문서(Common Technical Document, CTD)¹⁰⁾에 적용되고 있다. ICSR은 임상약리학회지에 소개된 바 있으며¹¹⁾, CTD를 전자문서에 적용한 Electronic CTD (eCTD)는 신약승인신청에서 필요한 자료를 전자문서형태로 제출할 수 있는 방법을 제안한다¹²⁾.

4. 미국 FDA의 전자문서 지침서

전자문서 표준화에 대한 지침서의 제안과 적용

Table 1. Guidelines of United States Food and Drug Administration (FDA) for submission of documents in electronic format

Document Title	Status
Final Rule	
Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application	Posted on 9/3/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - ANDAs	Posted on 6/27/2002
Regulatory Submissions in Electronic Format; General Considerations	Posted on 1/27/1999
Regulatory Submissions in Electronic Format; New Drug Applications	Posted on 1/27/1999
Example of an Electronic New Drug Application Submission	Posted on 2/17/1999
Draft	
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Annual Reports for NDAs and ANDAs	Posted on 8/27/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Content of Labeling	Posted on 2/2/2004
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - General Considerations	Posted on 10/22/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions	Posted on 8/29/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Postmarketing Expedited Safety Reports	Posted on 5/3/2001
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Postmarketing Periodic Adverse Drug Experience Reports	Posted on 6/23/2003
Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Prescription Drug Advertising and Promotional Labeling	Posted on 1/30/2001

은 미국에서 이미 진행해오고 있다. 미국 FDA는 제약업계에 전자문서 표준화에 관련된 지침서를 만들어 제공해오고 있으며 이들 문서는 Table 1에 정리되어 있다.

준비할 때 고려해야 할 사항들을 설명하고 있다^{13),14)}

2) 전자기록(Electronic Record)과 전자서명(Electronic Signature)

1) 신약승인신청을 위한 전자문서형식

종이기반 신약승인신청을 위한 자료를 준비하는 제약업체들과 그 자료를 검토하는 FDA는 종이문서를 관리하는데 많은 비용이 드는 것을 지적해왔다. FDA에서는 1999년부터 신약승인신청을 위한 전자문서형식에 관한 지침서를 발표하여 제약업체와 관련 회사들로 하여금 FDA에 신약승인신청을

전자서명은 전자문서 제출을 위하여 반드시 갖추어져야 할 필수적인 기능에 해당한다. 전자서명은 인증(사용자 인증, 문서내용 인증, 제공자 인증), 무결성(문서내용 변조나 수정 등을 검출할 수 있는 기능), 비밀성(송수신자가 아닌 다른 사람이 볼 수 없도록 하는 기능), 부인방지(송수신행위의 부인방지) 기능을 제공하므로 전자기록에 필수적

이라 할 수 있다.

FDA에서는 전자서명과 전자기록에 관련되어 요구되는 내용을 하나의 지침서로 제작하여 제공하고 있다¹⁵⁾. 이 지침서에서는 전자문서와 관련된 전자서명 및 전자기록에 관련된 내용인 21 CFR Part 11을 다루고 있다. 21 CFR Part 11에서는 요구사항, 그 요구사항이 적용되는 범위, 관련된 용어의 정의, 그리고 전자서명을 손으로 쓴 서명과 동일시하기 위한 법적 근거에 대하여 상세하게 설명하고 있다.

3) 임상시험에 사용되는 컴퓨터시스템

현재 임상시험, 특히 천명이 넘는 피험자를 대상으로 수행하는 제3상 임상시험을 컴퓨터시스템을 사용하지 않고 수행하는 것은 거의 불가능하다. 다기관 혹은 다국가 임상시험에 참여한 모든 피험자에서 나온 자료를 체계적으로 관리하고 오류를 검출하기 위하여 전자임상시험관리시스템을 사용하고 있다. FDA에서는 임상시험에 사용되는 컴퓨터시스템이 충족시켜야 할 기본적인 조건에 대한 지침서를 제공하고 있다¹⁶⁾. 이 지침서에는 임상시험에서 사용되는 컴퓨터시스템이 충족시켜야 하는 전반적인 원칙, 자료입력 시 고려해야 하는 보안문제, 자료관리를 위해 지원되어야 하는 기능들, 문

서의 버전 관리, 컴퓨터시스템 사용자교육 등에 대한 내용을 중점적으로 다루고 있다.

5. 임상자료교환표준협의체(CDISC)

CDISC는 임상시험 전자자료의 교환을 위해 만들어진 표준화 단체이다³⁾. CDISC는 임상시험 영역의 상호운용성을 목표로 하는 컴퓨터시스템과 운영체제 및 사용소프트웨어에 관계없는 표준안을 개발하고 있다. CDISC에서는 Figure 1과 같이 다른 표준화단체와 협력하고 있다.

CDISC는 ICH와는 달리 처음부터 전자형식의 자료를 수집하고 교환할 수 있도록 지침서를 개발하여 제시하고 있다. CDISC는 전자임상시험자료 교환을 위한 실행자료모델(Operational Data Model, ODM), 전자임상시험자료의 제출을 위한 제출자료표준(Submission Data Standards, SDS), 통계분석자료제출을 위한 분석자료모델(Analysis Data Model, ADaM) 등을 제안하고 있다. 특히 현재 HL7과의 긴밀한 협력속에 임상자료교환을 위한 HL7의 메시지 통신, 임상문서구조(Clinical Document Architecture, CDA), 그리고 전자임상시험자료의 표준안 등을 개발하고 있다.

CDISC에서 개발하고 제안하는 표준안에 대해서 소개하면 다음과 같다.

Figure 1. CDISC collaborates with other international standard organizations, such as International Conference on Harmonization of Technical Requires for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and Health Level 7 (HL7).

1) 제출자료양식모델(Submission Data Tabulation Model, SDTM)

SDTM은 FDA와 같은 신약승인을 검토하는 규제당국에 신약승인신청과 관련된 자료를 제출할 때 자료를 표현하는 공통형식을 정의한다. SDTM은 CDISC의 Submission Data Standards Team이 수집한 자료를 바탕으로 정리되어 있으며, 2005년 1월 버전 1.1의 초안이 제안되었다¹⁷⁾. SDTM은 Submission Data Domain Model (SDDM) 버전 3.0을 기초로 Submission Metadata Model (SMM)¹⁸⁾ 및 Standard for Exchange of Non-clinical Data (SEND)¹⁹⁾ 등 이전의 다른 표준안들을 고려하고 일부 포함하여 FDA에 제출할 때 반드시 필요한 정보를 포함할 수 있도록 지속적으로 확장되어 왔다. SDDM Version 3.0은 CDISC가 HL7와 협력하면서 만들어낸 표준안이며 이미 2003년 4월 HL7으로부터 Clinical Trial Data Regulatory Submission Model의 이름으로 투표를 거쳐 인증받았다. SDTM이 SDDM에 추가한 내용 중 중요한 것은 임상시험설계모델(Trial Design Model, TDM) 부분이다. TDM은 임상시험의 진행을 Element, Arm, Epoch, Visit 등의 요소로 나누고, 시험군과 비교군에서의 처치행위 등을 일련의 연속된 사건으로 모델링하고 이를 공통된 형식으로 표현할 수 있도록 해준다¹⁷⁾. ICH의 eCTD는 신약승인신청 시 필요한 전자문서와 각각의 문서 안에 포함되어야 할 내용을 정의하고 있으나, FDA와 CDISC 및 제약업계는 미래에 eCTD등에서 사용하는 전자문서를 eXtensible Markup Language (XML) 형식으로 통일하고 각 XML 문서에 자료를 어떠한 형식으로 표현하는지 정리하고 있으며 그 결과물 중 하나가 SDTM이라고 보면 된다.

2) 실행자료모델(ODM)

SDTM이 신약승인신청을 위해서 제약회사가 규제당국에 자료를 제출할 때 사용하는 전자문서 표준안이라면 ODM은 서로 다른 임상시험 수행기관, 임상연구수탁기관 및 의뢰기관 간 자료교환에 사용되는 전자문서 표준안이다. ODM은 XML로 표현할 수 있는 파일형태를 표준으로 제안한다²⁰⁾.

ODM은 임상시험자료관리시스템 간의 자료교환에 주로 사용된다. 각각의 임상연구수탁기관이나 의뢰기관은 일반적으로 서로 다른 임상시험자료관리시스템을 사용하고 있으며 각각의 시스템은 고유한 확장기능을 제공하고 있다. 또한 임상시험자료관리시스템은 자료관리를 위한 데이터베이스관리시스템(Database Management System, DBMS)에 의존적인 자료표현방법을 사용하고 있다. 따라서 서로 다른 임상시험자료관리시스템 간의 자료교환을 위해서는 공통적으로 사용되는 기능으로 가공된 자료를 통일된 방법으로 표현할 수 있는 표준이 필요한데 ODM은 이러한 표준을 제공한다.

ODM에서는 임상시험자료를 포함하고 있는 전자문서가 공통적으로 준수해야 할 부분, 임상시험자료관리시스템이 제공하는 기능 중 공통적으로 만족해야 할 사항, 그리고 임상시험자료관리시스템에 추가된 기능을 위한 ODM의 확장 등에 대한 세부적인 표준을 설명하고 있다²⁰⁾.

3) 분석자료모델(ADaM)

ADaM은 규제당국의 통계전문가가 임상시험 자료에 대한 통계분석의 타당성을 검토하기 위하여 임상시험자료를 요구할 때, 추가의 통계프로그래밍 없이 즉시 통계분석을 수행할 수 있는 형식으로

제공하는데 사용되는 모델이다²¹⁾. SDTM은 FDA의 검토자가 수행된 임상시험의 자료에서 안전성을 확인하기 위해 자료를 요구할 때 제출하는 자료의 형식을 정의한 반면 ADaM은 유효성을 확인하기 위하여 통계전문가가 자료를 요구할 때 제출하는 자료의 형식을 정의한다²²⁾.

6. 결 론

현재 국제적으로 의료분야에 관련된 전자문서의 표준안 및 지침서를 제안하고자 하는 움직임에 대하여 다음과 같은 의미를 부여할 수 있겠다. 첫째, 의료기술 및 관련 생명기술과는 달리 정보기술은 고도화된 정보의 집중을 가능하도록 하기 때문에 표준안 및 지침서를 이용하여 관련된 정보를 신속히 수집하는 나라 혹은 단체가 그렇지 못한 나라 혹은 단체에 비하여 정보이용 및 정책수립에 유리한 위치를 가질 수 있다.

둘째, 임상시험과 같은 신약개발에 있어 핵심적으로 수행되는 부분에 대한 전자화는 신약개발의 전체 개발시간을 크게 단축시킬 수 있기 때문에 다국적 제약회사에게 큰 이익을 줄 수 있다. 그러나 이러한 표준화에 동참하지 못한 나라 혹은 회사는 경쟁에서 뒤처지게 되고, 전세계적으로 표준화된 전자문서를 이용하여 수행된 임상시험결과는 다른 국가에 추가의 임상시험 없이 신약의 시판허가를 승인하도록 압력을 가하는데 사용될 수 있다.

셋째, 전자문서 표준화는 현재 전세계 여러 관련 표준화단체에서 활발히 논의되고 있으며 HL7이나 CDISC와 같은 단체는 ICH와 같이 특정한 나라에 속해 운영되고 있지 않고 현재도 표준안을 지속적으로 개발하고 있으므로 이들 단체에 신속하고 적극적으로 참여할 필요가 있다. 이러한 측면들을 고려할 때 우리나라 정부에서도 신약개발의 활성화를 위하여 반드시 투자하여야 할 분야 중 하나로 전자문서 표준화와 이를 구현한 시스템 개발을 들

수 있으며 이러한 분야에 대한 학문적 및 산업적 투자가 시급하고도 절실하다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술부 국가지정연구실사업 M1-0302000093-03J0000-04710의 지원으로 수행되었음.

참고문헌

1. DIA Homepage. Available from: <http://www.diahome.org>
2. HL7 Homepage. Available from: <http://www.hl7.org>
3. CDISC Homepage. Available from: <http://www.cdisc.org>
4. ICH Homepage. Available from: <http://www.ich.org>
5. Okgu Kim, Seon Ha Kim, Ju Han Kim, Kyun-Seop Bae, Hwa Jung Kim, Byung-Joo Park. *Information Technologies for Solving the Problems of Paper Based Clinical Trial*. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 2003;11:71-9 (Korean)
6. Kush RD, Bleicher P, Kubick WR, Kush ST, Marks R, Raymond SA, Tardiff B. *eClinical Trials: Planning & Implementation*. Thomson CenterWatch, Boston, MA, p. 36-63, 2003
7. ICH Expert Working Group. *Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Report*. ICH Press, 2000
8. ICH Expert Working Group. *ICH M2 Recommendation Notebook Version 2.0*. ICH Press, 2003
9. ICH Expert Working Group. *Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1)*. ICH Press, 2000

10. ICH Expert Working Group. *Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. ICH Press, 2003
11. Okgu Kim, Byung Joo Park. *Introduction to Electronic Adverse Event Reporting System*. *Kor J Clin Pharmacol Ther* 2004;12:13-5 (Korean)
12. ICH Expert Working Group. *Electronic Common Technical Document Specification*. ICH Press, 2000
13. *Guidance for Industry - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - General Considerations*. FDA, 1999
14. *Guidance for Industry - Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - NDAs*. FDA, 1999
15. *Guidance for Industry-21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures, Electronic Copies of Electronic Records*. FDA, 2002
16. *Guidance for Industry - Computerized Systems Used in Clinical Trials*. FDA, 1999
17. Kubick W. *Study Data Tabulation Model Version 1.1*. CDISC, 2005
18. Christiansen D, Kubick W. *CDISC Submission Metadata Model Version 2.0*. CDISC, 2001
19. *Standard for Exchange of Nonclinical Data - Implementation Guide for Animal Toxicology Studies Version 2.0*. CDISC, 2004
20. *Specification for the Operational Data Model (ODM) Version 1.2*. CDISC, 2003. Available from: <http://www.cdisc.org/models/odm/v1.2/ODM1-2-0.html>
21. *CDISC Analysis Dataset Modeling Team. Statistical Analysis Dataset Model: General Considerations Version 1.0*. CDISC, 2004
22. *Guidelines for the Creation of Analysis Data Files and Documentation of Statistical Analyses for Submission to the FDA. Version 1.0*. CDISC 2002