

3 日本のアカデミアにおける CDISC 標準への取り組み

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 (UMIN) 研究センター
木内 貴弘

はじめに

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 標準 (Standards) は、米国 FDA による治験の個別症例データ電子申請の標準規格として策定された SDTM (Study Data Tabulation Model) と、それから派生して策定された各種の規格群からなっている (Standard ではなく、Standards であることに留意されたい)。現在では FDA の新規治験の電子申請の3割程度まで CDISC SDTM で電子申請が行われるまでになっているという。CDISC 標準は、当初の目的であった治験の電子申請だけではなく、治験・アカデミックな研究も含めた広く一般の臨床・疫学研究において、①医療機関等における臨床研究データの収集、②データセンターとの通信 (EDC)、③データセンターにおけるデータ管理、④統計解析 (メタアナリシスを含む) などのあらゆる領域において、活用できる規格群に成長している。アカデミックな臨床・疫学研究では、規制当局への電子申請がないだけで、他の部分は治験とまったく同様に利用できる (図1)。CDISC 標準がアカデミックな臨床研究・疫学研究にも利用可能であるということは当然といえば当然であるが、欧米でもアカデミックな医学研究者に明確・意識的に理解されているわけではない。治験のために策定した標準技術 (データおよびソフトウェアの厳しいバリデーション、セキュリティなどに対応) は、アカデミックな臨床研究・疫学研究に用いることができるが、アカデミックな臨

床研究・疫学研究のために策定された標準技術があったと仮定した場合には、治験に用いることができるとは限らないのである。

CDISC 標準は、15年以上の歴史があるが、治験の電子申請の標準として策定されたために、当初からアカデミアの参加がほとんどなく、欧米でもアカデミックに知られるようになったのは比較的最近であり、会員にはアカデミックな組織がほとんどいない^{1,2)}。筆者が平成17年に米国で開催された CDISC Interchange に参加したときには、アカデミックな組織に属する人に出会うことは皆無であった。日本では、アカデミアによる CDISC 標準への取り組みは、欧米よりもむしろ活発である。本稿では、日本におけるアカデミックでの CDISC 標準の取り組み事例等について、筆者の知る範囲で概説を行う。

1 日本のアカデミアにおける CDISC 標準への 取り組み事例等

1) 厚生労働科学研究費等による CDISC 標準の調査・研究

筆者が CDISC 標準と取り組むことになったきっかけは、平成16年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「次世代医療機器研究・開発・商業化促進のための薬事承認の在り方に関する研究 (主任研究者: 砂川賢二教授)」において、「治験電子化に関する調査班」の責任者となったことである³⁾。当時、治験の電子化については、日本国内

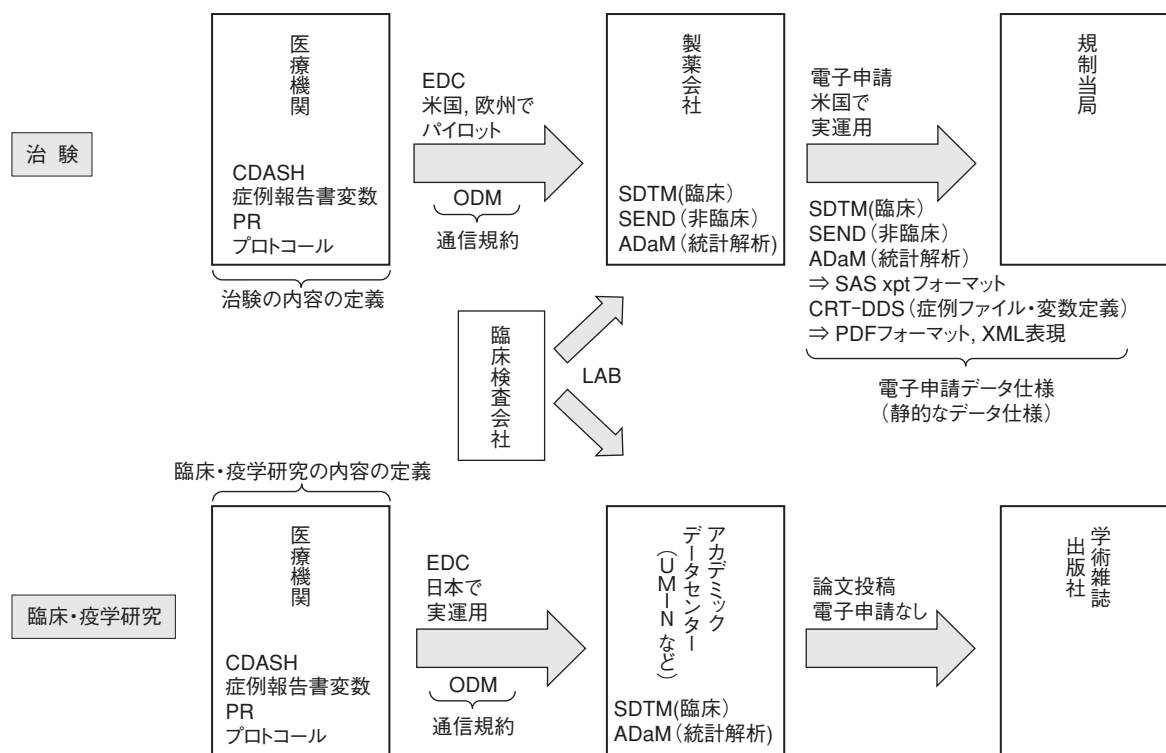


図 1 CDISC の活用領域

では「中間標準」という規格が策定され、すでに電子化データ収集の運用例もあった。しかしながら、日本語のホームページもなく、日本語の書籍は存在したが、すでに絶版で手に入らなかった。英文による海外への普及・広報活動もなされず、規格自体も個別のプロジェクトごとの相互接続を想定した簡易なものであった。治験の電子化の標準化作業の開始については、日本が米国に時期的に先行したのに、海外への英文による情報発信、海外でのパートナー作りをしなかったため、遅れて始まった CDISC 標準に先を越されてしまっていた。前述の研究班では、米国への海外調査を含めて、規格の完成度、世界への普及・広報、米国の FDA の採用 (日本で比肩する良い規格を作っても医薬品売上高で世界の半分近くを占める FDA への対応は不可能)、中間標準が CDISC 標準にとってかわって、国際標準となるのは不可能と考えて、その旨、報告を行った。そうであるとすれば、早急に CDISC 標準に積極的に取り組んで、日本の一定のイニシアチブを確保するほうが国益となる。

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)」研究報告書では、引き続き国内、海外も含めた CDISC 標準、治験電子化に関するかなりの訪問調査、委託調査等を行い、詳細な報告書としてまとめることができた⁴⁾。国内では、医療機関の全面的な電子カルテの採用に伴い、治験データも院内で電子化して集めている医療機関として、亀田メディカルセンター、静岡県立静岡がんセンター、国立成育医療センターがあり、個別治験ごとに入力画面をソフト開発しているということであった。ただし、すべて CDISC 標準に対応したデータ形式で出力できるものではなかった。文献検索のほか、CDISC 関係者にも照会を行ったが、海外では院内治験データを電子化して集めている医療機関は見つけることができなかった。

平成 18 年度には、新たな治験活性化計画策定に係る検討会 (文部科学省・厚生労働省) において、治験の効率化に向けた治験様式、手続き、IT 化に関する現状調査班 (座長：伊藤澄信 国立病院機構本部) においては、班員のメンバーで IT 自体を専門とする人が少数であり、治験 IT 化、CDISC 標準へ

の理解を得るために努力を行い、「新しい治験活性化 5 ヶ年計画」(平成 19 年 4 月実施)のなかで「CDISC 標準」を治験電子化のキーワードのひとつとして入れることができた⁵⁾。

平成 20 年度より、厚生労働科学研究費医療技術実用化総合研究事業「疾患別患者背景及び処方・診療実態データベースの構築に関する研究(主任研究者:永井良三教授)」内において、CDISC 標準調査班(班長:木内貴弘)が設置され、海外を中心とした調査の継続と仕様確認のための試験実装を実施した⁶⁾。標準技術の仕様については、単に仕様とこれに関連する情報を収集するだけでは不十分であり、試験的にプログラムを実際に書いて確認しないと不十分である。実際に東京大学医学部附属病院循環器内科で運用されている臨床情報データベースシステム(クライアント側)と UMIN(サーバ側)との試験的な相互接続を実施することができた。

2) UMIN センターなどの取り組み——CDISC ODM による EDC の実装と普及・広報活動

筆者らは、上述の厚生労働科学研究費等での成果をもとに UMIN インターネット医学研究データセンター(INDICE)へ CDISC ODM 対応機能を実装した。CDISC ODM による EDC のメリット(検査・処方等の自動入力、匿名化等)を活用するためには、医療機関の電子カルテ側におけるクライアントソフトウェア開発が必要で非常にコストもかかる。このため、多施設研究のデータ収集を CDISC ODM のみで実施することは現実的ではなく、当面 Web ベースの入力(CDISC 標準対応のできない医療機関)と CDISC 標準による入力(CDISC 標準対応のできる当面はごく少数の医療機関)を並行して運用する必要がある。このためには、Web ベースでの EDC システムをもっていて、これに CDISC 標準での収集機能を追加することが現実的であった。UMIN で運用例の多い Web ベースの INDICE ソフトウェアパッケージをすでにもっていたことが大きく幸いした。現時点では、CDISC 標準への対応は個別研究プロジェクトごとに作りこみの部分が大きいが、将来は汎用にパッケージ化して、多様な臨床研究に少ない労力で個別プロジェクトを開発できるようにしたいと考えている。

UMIN センターで CDISC ODM による研究デー

タ受け入れ態勢を少しずつ整えていったが、大きな問題は、CDISC ODM による EDC を実現するためには、医療機関側で CDISC 対応の電子カルテ(当面は個別プロジェクト専用でよいが、将来的には多くの個別プロジェクトに容易に使えるように汎用化することが最終的な目標である)を開発してもらう必要がある。Web ベースの臨床・疫学研究データ収集と異なり、UMIN 側だけではソフトウェア開発が完結しないため、CDISC 対応の電子カルテを開発してくれる医療機関が必要である。このために国内への普及・広報のための CDISC 標準に関するセミナーを UMIN センターで開始した。製薬会社のほか、大学、研究所にも広く案内を出した結果、300 名収容の東京大学医学部本館大講堂が一杯になり、一部の講演は 2 回に分けて開催された⁷⁾。ほか、他団体での CDISC 標準に関する講演招請や執筆依頼にも可能なかぎり応じている。

平成 24 年度からは、文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究「CDISC 標準による臨床・疫学研究症例データリポジトリの試験開発」により、CDISC 標準を活用して、複数の臨床・疫学研究をまたがった標準的な症例データレポジトリについてのまさに挑戦的で萌芽的な困難な課題にも取り組みはじめている⁸⁾。香川大学の原量宏特任教授、横井英人教授、順天堂大学大学院の大洋津助教と共同で進めている。

3) 静岡県立静岡がんセンター——CDISC ODM による電子カルテからの治験データ出力

静岡県立静岡がんセンターは、早い段階で全面的な電子カルテを採用した医療機関であり、治験にも熱心に取り組んでいる。全面的な電子化で紙廃止のため、院内治験データも電子化して収集していたが、出力を従来の CSV に加えて、CDISC ODM でも行えるようにした⁹⁾。電子カルテからの CDISC ODM による電子化治験データ出力は、筆者が知るかぎり、世界で初めてであり、海外の複数の CDISC 関係者の前で発表が行われたが、この主張に対する反論はなかった。

4) 福島県立医科大学病院——世界初の CDISC ODM による EDC

前述のとおり、UMIN センターでは CDISC ODM による EDC のサーバ側の準備は可能となったが、

大きな問題は、データ収集のデータの出し手になるクライアント側の医療機関がないと運用が成立しないことである。当時の福島県立医科大学病院の竹之下誠一病院長に CDISC 標準に関する理解をいただき、福島県立医科大学病院の予算で、乳癌のアジュバント化学療法について、本物の臨床研究用クライアントソフトウェアを開発いただき、世界初の CDISC ODM による EDC を実施することができた。この成果は、CDISC Interchange North America 2010 で発表を行ったほか、UMIN センターで説明会を実施した^{10,11)}。

5) 法医学解剖データベース——各施設ごとの実名データベースと匿名化全国集計データベース

平成 19～21 年度に文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究「法医学解剖情報のデータベース化による事故・犯罪予防システムの構築（主任研究者：木内貴弘）」により、Web ベースの法医学解剖情報の全国集計データベースはすでに開発されていたが、2 つの主要な問題により、活用が進んでいなかった¹²⁾。1 つは、すでに各大学の法医学教室で、独自にパソコンでデータベースの作成をしている大学があり、二重入力が大変なこと、もう 1 つは個人情報保護である。臨床研究では、同じ症例のダブルクリックによる二重登録を避けるために、イニシャルや誕生日などの必要最小限度の個人情報を使うことが一般的である。臨床研究の場合には、なんらかのかたちで同意をとることが可能であるが、法医学解剖では死体から同意をとることはできない。死亡した人は個人情報保護法の対象になっていないが、法医学関係者の間では死亡した人の個人情報保護の必要性の認識が想像以上に強く、Web ベースの全国集計データベースのデータ入力の妨げとなっていた。

上記の 2 つ問題を、CDISC 標準を用いて改善するために、平成 23 年度に文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究「CDISC 標準を活用した死体検案書等の施設別及び全国集計データベースの構築（主任研究者：木内貴弘）」の補助を受けて新たなシステムの開発が行われることになった。このシステムは、各施設内で運用する個人情報を含めた施設別データベースソフト（Visual Basic で記述され、Windows PC で稼働）と UMIN で運用されている匿名化全国集計データベースソフト（Perl で記述され、UMIN

の Linux サーバ上で稼働）のあいだで、CDISC ODM でデータ交換がなされている¹³⁾。個人情報、施設別データベースソフトのみで管理され、UMIN の匿名化全国集計データベースには、個人情報を削除した匿名化情報のみが、CDISC ODM で送信される。研究分担者の東京大学（吉田謙一教授）と京都大学（玉木敬二教授）の法医学教室でデータ入力が始まっている。本研究の要旨は、CDISC Interchange Japan で発表し、現在、法医学系の学術雑誌に論文投稿中である^{14,15)}。

6) 香川大学病院と K-MIX

香川大学病院および K-MIX（Kagawa Medical Information Exchange）では、平成 18-20 年度文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究「電子認証・電子署名（HPKI）を用いた大規模治験ネットワークシステムの開発（主任研究者：原量宏）」などによって、独自に治験データの電子カルテからの入力および検査・処方等の既存データ自動抽出とオンライン収集の研究を実施し、成功していた¹⁶⁾。データ交換は、中間標準をベースにしながらも、CDISC 標準にも対応していた。今後、香川大学病院と K-MIX は、CDISC 標準によるデータ交換について、UMIN と連携していく予定である¹⁷⁾。

7) 大阪大学病院ほか

大阪大学病院医療情報部では、独自に病院情報システムへ症例報告書のインターフェイスを CDISC ベースのテンプレートとして組み込み、電子カルテから必要なデータを自動入力したうえで CDISC ODM で出力（当初は CSV で出力）を作成する臨床研究支援システムの開発を行っている¹⁸⁾。また、CDISC ODM でデータを収集できるデータ機能の開発も行っている。大阪大学循環器内科とともに、大阪府下の主な病院と共同で急性心筋梗塞の疾患レジストリーへの上記システムの実運用を予定している。

8) 国立がんセンター東病院臨床開発センター

CDISC 標準に対応したクライアント（Adobe Flash および AIR で構築）とサーバ（Java で構築）型の EDC システムの開発を行っている¹⁹⁾。紙の入力により近く、データ入力を容易かつ簡便に実施するためにタブレット端末での利用を想定している点およびフリーウェアとして提供を予定している点に

大きな特色がある。今後の発展が期待される。

9) 財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターの取り組み

CDISC 関連用語集, 略語集の日本語への翻訳実施を行っているほか, CDISC 標準に対応していないデータの CDISC SDTM へのマッピングおよび CDISC 標準に準拠した心血管疾患臨床試験データモデルの構築等の実証実験を実施して, CDISC 標準の普及・活用に努めている²⁰⁾。

2 考 察

CDISC 標準は, FDA の治験電子申請の標準仕様として, 米国を中心に策定された。製薬会社から規制当局への個別症例の治験電子申請への対応では, 米国が大きく先行しているが, 医療機関等からのデータ収集 (EDC) では, むしろ日本が世界に先行している。その理由は, 当初からアカデミックな研究の分野で実装を行った点にある。営利企業である製薬会社主導の治験を含むデータ収集には, 厳しい規制がある。欧米では, 初めから製薬会社主導のプロジェクトでデータ収集を行おうとしていたため, パイロットプロジェクトがいくつか立ち上がるばかりで, 実際のデータ収集では日本に先行されてしまった。CDISC 標準での EDC は, 自主規制によるアカデミックな臨床研究でまず実施して, 実運用例を蓄積してから, 製薬会社主導の治験を含むデータ収集に使用する方針が現実的である。この点は, CDISC でも広く認識されており, アカデミックとの連携が推奨されている。

アカデミックは, 規制当局への電子申請は行わないので, ①医療機関からのデータ収集 (EDC), ②収集データの管理と統計解析 (メタアナリシスを含む) に関心がある (図 1)。

1) 医療機関からのデータ収集 (EDC)

電子カルテから検査結果, 処方等の既存データを自動取得し, 残りのデータを電子カルテ画面から入力できるようになる。入力の労力の大幅削減, 転記ミスの消滅, 匿名化によるセキュリティの向上が期待できる²¹⁾。送信データの原本は, 医療機関の電子カルテ上に残るので, SDV (Source Data Verification) は一瞬で終了する。今後, 医療機関ごとに異なるベンダーの異なったバージョンの電子カルテに対応し

た CDISC 標準による EDC クライアントの開発が必要である。これに対する取り組みは, 本稿で紹介した医療機関ではすでに始まっている。

法医学解剖の場合には, 電子カルテとのインターフェイスを作成する必要がないので, この点, コスト, 労力とも有利に進めることができた。法医学における CDISC 標準の活用は, 臨床研究だけではなく, 幅広く一般 (医学分野以外でも同様) のデータ収集のために CDISC 標準の活用ができることを示している。

2) 収集データの管理と統計解析

CDISC 標準による EDC で収集されたデータがわずかなので, まだアカデミックでは現実の問題とはなっていない。米国 FDA への電子申請への対応に迫られる製薬会社とは大きく異なる。しかしながら, アカデミックでデータ収集 (EDC だけではなく紙の症例報告書も同様), データ管理, 統計解析を実施する場合には, CDISC 標準を想定しての準備が必要であると考えられる。CDISC 標準を前提にしていなくて, 収集されたデータを CDISC 標準へ変換する労力は大きく, ほとんどの場合厳密な意味での正確な変換は不可能である。製薬会社は, 米国 FDA への対応のための多くのコストと時間をかけて実施している。アカデミック分野でも, CDISC 標準へのデータファイル (データセット), 変数 (変数名および変数仕様) の標準化により, 臨床・疫学データ管理のやり方の標準化も可能となり, 標準的な教育・研修も可能となる。また, 統計解析のためのデータファイルの作成方法も一定程度の標準化が可能となり, 医学における統計学の教育・研修のあり方も大きく変わると思われる。

文 献

- 1) Kush RD, Helton E, Rockhold FW, Hardison CD. Electric Health Records, Medical Research, and the Tower of Babel. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (16) : 1738-40.
- 2) CDISC. CDISC Membership. CDISC 2011 Annual Report. 16 page, 2012 (Available online). http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/095fa02fe7eb2c79c8d8200abefb9771/miscellaneous/cdisc_ar_proof_final_hr_pages.pdf
- 3) 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特

- 別研究事業「次世代医療機器研究・開発・商業化促進のための薬事承認の在り方に関する研究（主任研究者：砂川賢二教授）」治験電子化に関する調査班研究報告書。
<http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h16/>
- 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）」研究報告書。<http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h17/>
- 5) 第 8 回次期治験活性化計画策定に係る検討会資料（平成 19 年 2 月 23 日開催）。
<http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13gs40.nsf/vAdmPBigcategory30/10D60D8D3999BFE94925728E00277687?OpenDocument>
- 6) Kiuchi T. MHLW Grant Project in Japan (Update). 2009 CDISC Japan Interchange (Tokyo), 2009 (abstract).
- 7) CDISC 標準セミナー 2008 のご案内。<http://www.umin.ac.jp/cdisc/index-seminar2008.htm>
- 8) 文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, CDISC 標準による臨床・疫学研究症例データリポジトリの試験開発。
<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/24659234.ja.html>
- 9) Saito Y. Extraction of trial data from hospital information system using CDISC ODM. 2008 CDISC Japan Interchange (Tokyo), 2008 (abstract).
- 10) Kiuchi T, Ohtake T, Ohtsu H, et al. Neotor Project : A real academic clinical trial using a CDISC ODM-based EDC. CDISC Interchange North America 2010 (Baltimore), 2010 (abstract).
- 11) UMIN CDISC 標準データ収集サービス説明会 2009—臨床試験・治験関係者向け。
<http://www.umin.ac.jp/indice/cdisc2009/>
- 12) 文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, 法医学解剖情報のデータベース化による事故・犯罪予防システムの構築（主任研究者：木内貴弘）。
<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/19659169.ja.html>
- 13) 文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, CDISC 標準を活用した死体検案書等の施設別及び全国集計データベースの構築（主任研究者：木内貴弘）。
<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/23659366.ja.html>
- 14) Kiuchi T, Yoshida K, Kotani H, et al. Legal Medicine Information System using CDISC ODM (LMISC) enables institutional data management of forensic autopsy and semiautomatic submission of anonymous case data to central database system. 2012 CDISC Interchange Japan (Tokyo), 2012 (abstract).
- 15) Kiuchi T, Yoshida K, Kotani H, et al. Legal Medicine Information System using CDISC ODM for both institutional data management of forensic autopsies and semi-automatic submission of anonymous case data to a central database system (submitted for publication).
- 16) 文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, 電子認証・電子署名 (HPKI) を用いた大規模治験ネットワークシステムの開発（主任研究者：原量宏）。
<http://kaken.nii.ac.jp/d/p/18300171.ja.html>
- 17) Hara H. Development of a Large-scale Clinical Trial Network System with HL7 and CDISC using UMIN and Kagawa Medical Internet Exchange (K-MIX). 2012 CDISC Interchange Japan (Tokyo), 2012 (abstract).
- 18) 松村泰志, 服部睦, 真鍋史朗ほか. 電子カルテに対応した eCRF 作成モジュールの作成. 第 32 回医療情報学連合大会論文集 2012.
- 19) 青柳吉博, 須藤智久, 長谷川裕美ほか. タブレット端末に最適化された EDC システムの構築. 第 16 回日本医療情報学会春季学術大会 (シンポジウム 2012 in 函館) 論文集 2012.
- 20) 先端医療振興財団臨床研究情報センター CDISC 標準推進プロジェクト。
<http://www.tri-kobe.org/cdisc/>
- 21) CDISC 標準による臨床・疫学研究データ収集サービスの概要と活用方法スライド資料, UMIN CDISC 標準データ収集サービス説明会 2009—臨床試験・治験関係者向けホームページ。<http://www.umin.ac.jp/indice/cdisc2009/02umin-fukushima.pdf>