

特集：公衆衛生と臨床研究への CDISC 標準導入

<総説>

日本のアカデミアにおける CDISC 標準の活用とその意義

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 (UMIN) センター

The application of CDISC Standards to clinical research in
Japanese academia and its significance

Takahiro Kiuchi

University hospital Medical Network (UMIN) Center, the University of Tokyo Hospital

抄録

CDISC標準の概要：CDISC標準は、当初は治験の電子申請のために策定されたが、現在では、電子化された臨床研究のあらゆる場面で活用可能なように規格が拡張されている。FDAとPMDAによる治験電子申請のCDISC標準の利用の義務化によって、世界の製薬会社がCDISC標準に取り組んでいる。しかしながら、CDISC標準を活用して、EDCや電子カルテからのデータ抽出等の先進的なプロジェクトを実施するには、規制の関係から、製薬会社よりもアカデミアが適している。

日本のアカデミアにおけるCDISC標準の利活用の過去の実績と現状：CDISC標準自体は米国を中心に策定された規格であるが、日本のアカデミアは、CDISC標準の利活用では、過去において、むしろ米国に先行してきたことに注目すべきである。UMINと福島県立医大によるCDISC標準にもとづくEDCによる本物の臨床試験の世界初の実施、静岡県立がんセンターによるCDISC標準による電子カルテからの世界初のデータ抽出等の試みは、特に顕著な例である。過去の顕著な実績にもかかわらず、医学研究データ収集におけるCDISC標準の活用がその後幅広く、日本で一般的になったとは言えない。日本では、臨床試験電子化の規格として、かつて中間標準という規格が策定されたが、英文による普及・広報活動とそれによる海外での仲間づくりの努力をしなかったため、CDISC標準にまったく太刀打ちできなかった。そして、中間標準を策定した人たちが日本におけるCDISC標準の導入に抵抗した経緯がある。また中間標準の採用が実際的でないと明らかになると、今度は診療用に策定された日本独自の規格であるSS-MIXを臨床研究のデータ収集に使うことが広く行われている。

日本におけるCDISC標準利活用の今後：規格を策定するならば、英文による普及・広報活動を強力に実施して、国際標準を目指すこと、国際標準にできなかった規格はすぐにあきらめて、国際標準に乗り換えることが重要である。医学研究のデータ収集、電子カルテからのデータ抽出のデータ仕様は、CDISC標準に統一していくことが必須であると考えられる。これらの推進は、規制による制約のないアカデミアが主導すべきであると考えられる。

連絡先：木内貴弘

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.

Tel: 03-5800-6549

Fax: 03-5689-0726

E-mail: tak-kiuchi@umin.ac.jp

[令和元年6月12日受理]

キーワード：CDISC標準, EDC, データ管理, 統計解析, 電子申請, アカデミア, 日本

Abstract

Overview of CDISC Standards: Although CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) Standards were initially developed as specifications for electronic regulatory submission of new drugs in the United States, they now cover all areas of electronic clinical research data manipulation. Due to regulations of the FDA (Food and Drug Administration) and PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), CDISC Standards have become popular in pharmaceutical companies all over the world. Academia has the advantage over pharmaceutical companies concerning the application of CDISC Standards to EDC (Electronic Data Capture) and data extraction from EHR (Electronic Health Record), because it is not subject to strict regulatory rules.

Past achievements of Japanese academia concerning CDISC application and current status: Japanese academia actually preceded the United States concerning the actual application of CDISC Standards. For example, UMIN (University hospital Medical Information Network) and Fukushima Medical University succeeded in performing the first actual clinical trial using CDISC-based EDC in the world, and Shizuoka Cancer Center Hospital was the first in the world to extract CDISC ODM (Operational Data Model)-based data from its EHR. In spite of the prior achievements, the application of CDISC Standards for clinical research have not since prevailed in Japan. A specification for electronic exchange of clinical trial data, Intermediate Electronic Standard (IMES), was developed, but it was not promoted internationally in English, and thus could not in any way compete with CDISC Standards as international standard. When it was clear that the adoption of IMES was obsolete, SS-MIX, which was a Japanese local standard developed for health-care information exchange, came to be used for clinical research data manipulation.

Future applications of CDISC Standards in Japan: It should be emphasized that, if we develop a standard specification, we ought to aim for an international, not local, standard by promoting it to the world and that we should abandon our standard specification if it cannot be an international standard. From this viewpoint, we should strongly promote the application of CDISC Standards for clinical research in Japan. Academic institutions should lead the promotion, using public and other funds.

keywords: CDISC Standards, EDC, data management, statistical analysis, electronic submission, academia, Japan

(accepted for publication, 12th June 2019)

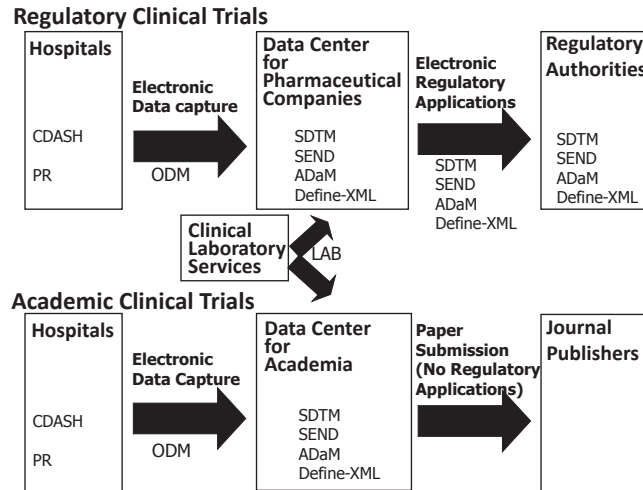
I. CDISC 標準の概要

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 標準は、米国の食品医薬品局 (FDA=Food and Drug Administration) における医薬品治験の審査のための個別症例データの電子化標準規格として策定された SDTM (Study Data Tabulation Model) と、これをもとにして策定された各種の標準群からなっている[1]。CDISC 標準 (standards) は、複数の規格の総称であり、英語では、standardではなく、standardsであることに注意する必要がある。CDISC標準は、策定当初の目的であった医薬品の治験の個別症例データの電子申請だけでなく、治験を含む臨床・疫学研究において、1) 医療機関等からの医学研究データの取得 (EDC=Electronic Data Capture), 2) 医学研究データセンターにおけるデータ管理, 3) メタアナリシスを含む統計解析等のあらゆる領域において、電子化された医学研究データを利活用できる規格群に成長している。

CDISC標準による治験の電子申請は、米国FDA及び日

本の医薬品医療機器総合機構 (PMDA=Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) により、既に事実上義務化されており、CDISC標準にもとづいた個別症例データの提出を行わないと医薬品の販売の認可が得られない。米国と日本で、世界の医薬品市場の半分以上を占めるため、世界中の製薬会社が治験の電子申請のためにCDISC標準に取り組んでいる。その一方で、CDISC標準は、当初、治験の電子申請を目的として策定されたため、アカデミックな臨床・疫学研究とは、関係のないものであるという誤解が日本だけでなく、欧米でも根強い。アカデミック医学研究においては、規制当局への電子申請をしないというだけであり、CDISC標準のすべての規格は治験の場合とまったく同様に活用できる。(図1)

治験では、不正防止等の観点から、電子化データの作成、管理、統計解析には、厳しい規制が課せられている。このため、治験のために策定された標準は、アカデミックな医学研究にもそのまま用いることができる(逆にアカデミックな医学研究のために作られた標準は、そのまま治験に使えるとは限らない)。



Abbreviations are as follows: CDASH (Clinical Data Acquisition Standards Harmonization), PR(Protocol), ODM (Operational Data Model), LAB (Laboratory Data), SDTM (Study Data Tabulation Model), SEND (Standard for Non-Clinical Data), ADaM (Analysis Data Model), and Define-XML=CRT-DDS (Case Report Tabulation Data Definition Specification).

図1 CDISC Standards and their application to regulatory and academic clinical trials

本稿では、日本のアカデミアにおけるCDISC標準活用の実績・成果について紹介を行うとともに、臨床試験の電子化におけるアカデミアの役割についても解説を行う。

II. 日本のアカデミアにおけるCDISC標準の利活用の過去の実績と現状

1. 初期のCDISC標準の調査研究の歩み

日本のアカデミアにおけるCDISC研究は、著者が2004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（研究代表者：砂川賢二）」における、「治験電子化に関する調査班」の班長となって取り組んだことから始まった[2]。当時、電子カルテの早期の普及が望まれていたが、なかなか普及が進んでいなかった。電子カルテよりも機能がかなり限定される治験の電子化は、電子カルテの普及よりも難易度が低いと考えられ、電子カルテ普及のため呼び水として治験の電子化を推進するという方針とのことであった。その当時、日本国内では治験のデータ交換のために「中間標準」という規格が策定されており、既に中間標準によるEDCの運用例もあった（CDISC標準によるEDCは海外でもまだ実績がなかった）。中間標準は、個別のプロジェクト毎のデータ相互接続を想定した簡易な規格であり、個々のプロジェクト間のデータの相互利用には適しているが、厳密な意味での医学研究データの標準規格とはいいがたかった。また中間標準は、一部のアカデミア、製薬会社等により、推進されていたが、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著者が調べた

時点では既に絶版で手に入らず、日本国内でさえ、規格の情報を得ることは困難であった。海外に対する英文による普及・広報活動や仲間づくりもまったく行われていなかった。前述の著者の研究班では、米国への海外調査を含めて、規格の完成度、英文での世界への普及・広報実績、米国のFDAの推奨等の状況を考慮すると、中間標準がCDISC標準に取って代わって、国際標準となるのは不可能と考えた。中間標準が国際標準になり得ないとすると、中間標準による研究を続けるよりもむしろ早急にCDISC標準に取り組んで、CDISC標準のコミュニティの中で日本が一定の地位を確保することが国益となると考えた。このため、中間標準ではなく、CDISC標準にもとづいて治験の電子化を推進する方針で研究報告書を取りまとめた。この研究報告書をまとめるにあたっては、特に中間標準を推進してきた人達から激しい抵抗を受けた。

翌年の2005年度には、著者らは、日本医師会治験推進研究事業「治験のIT化の現状と課題（主任研究者：木内貴弘）」の研究費配分を受けて、より大規模で詳細な調査を実施することができた[3]。引き続き国内外も含めたCDISC標準、治験電子化に関するかなりの訪問調査、委託調査、公表情報の分析等を行い、詳細な報告書としてまとめた。日本国内には、全面的な電子カルテの採用を行い、院内における紙による情報流通を廃止して、治験データも院内で電子化して集めている医療機関が、亀田メディカルセンター、国立成育医療センター、静岡県立静岡がんセンターの少なくとも3つあった。個別治験毎に入力画面をソフト開発してデータ入力しているということであった。ただし、CDISC標準に対応した医療機関はなかった。文献検索の他、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。米国への訪問によるCDISC関係者への調査でも、治験データを院内で完全に電子化して集めている医療機関はないということであった。

2006年度には、文部科学省・厚生労働省による「新たな治験活性化計画策定に係る検討会」が発足した[4]。著者は、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に参加することになった。班員のメンバーでIT自体を専門とする人がごく少数であり、治験IT化、CDISC標準への理解を得るためにかかなりの努力を行い、「新しい治験活性化5カ年計画」（平成19年4月実施）の中で「CDISC標準」を治験電子化のキーワードの1つとして入れることができた。またその後の治験活性化計画にも継続してCDISC標準の利活用が盛り込まれることになった。

2. UMINセンター等によるCDISC標準の利活用に関する様々な取り組み

2008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（研究代表者：永井良三）」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することになった[5]。IT系の標準技術仕様については、単に仕様書を読むだけでは、仕様を深く理解するには不十分であり、プログラムを実際に書いてみて、仕様書の実際に意味するところを確認する必要があるが、これが試験実装である。試験実装にあたっては、UMINで運用していたWebベースでのEDCシステムであるINDICEを活用した。まずINDICEからCDISC標準でデータを抽出するインターフェイスを作成し、次にCDISC標準でINDICEにデータの取り込みを行うインターフェイスを作成した。実際にEDCとしてデータの取り込みを行うためには、クライアントとして電子カルテが必要であったが、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をEDCのクライアント側として採用した。「多施設研究」で、CDISC標準を活用したEDCを運用するためには、WebベースのEDCシステムが必要である。なぜなら、CDISC標準による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あるが、これには非常にコストもかかる。このため、実際の多施設研究のデータ収集をCDISC標準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）を併用する必要がある。このためには、WebベースでのEDCシステムを持っていて、これにCDISC標準での収集機能を追加することが望まれた。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既に持っていたことが大きく幸いした。電子カルテ側のクライアントソフトの開発には、個別研究プロジェクト毎に作りこみの部分が大きいですが、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なることが想定された。

UMINセンターにおいて、CDISC標準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標準による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ことであった。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標準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・広報のために、製薬会社、大学、医療機関を対象にCDISC標準に関するセミナーや説明会の開催を行った[6]。CDISC標準による世界初のEDCは、後述のように福島県立医科大学病院から開発の申し出で、実際に実現することとなった。

2012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（研究代表者：木内貴弘）」、2014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標準対応症例データレポジトリシステムの構築と運用・評価（研究代表者：木内貴弘）」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を構築することについてのまさに挑戦的萌芽的な困難な課題に取り組み、オープンソースXMLデータベースBaseXを活用してCDISC標準による症例データレポジトリのプロトタイプを開発することができた[7-9]。

2014年度からは、文部科学省科学研究費補助金基盤研究（A）「Web 院内収集と CDISC 外部送信機能を持つ汎用医学研究データ収集システム（研究代表者：木内貴弘）」において、オープンソースの電子カルテであるOpenDolphinを対象として、電子カルテと連携するEDCクライアントシステムのプロトタイプの開発を行った[10,11]。このシステムは、各医療機関内での稼働を想定し、1)院内データ収集機能（データ項目、データ形式、回答データのチェック方式を指定することによって、研究者自身でWeb入力フォームを作成してデータ収集する機能）、2)検査・処方データの自動取得機能（本研究の範囲内では、オープンソース電子カルテOpenDolphin用のみを作成する）、3)CDISC標準データ収集サーバ（当面、UMIN既存のサーバを活用）への匿名化データ送信機能をもつ。本システムにより数多くの医学研究データを安全にかつ効率的に収集できることの技術的な見込みが立つようになった。

2015年度からの文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌

芽研究「標準データモデルの導入による臨床研究データマネジメント基盤技術の開発（研究代表者：岡田昌史）」では、臨床研究で得られるデータの品質向上を目的として実施されるデータマネジメント活動の標準化および効率化を可能にするためのツール、Define2Validateを開発した[12,13]。医学研究における電子データの国際標準規格であるCDISC標準にのっとったデータの品質向上活動を行う際に、本研究成果を用いることで、CDISC Define-XMLで定義されたメタデータデータの検証が可能となった。

2011年度からの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」（研究代表者：木内貴弘）では、法医学における死体検案書データベースをCDISC標準による通信を用いて開発した[14]。このシステムでは、各大学の法医学教室では、Windows上で稼働する実名入りの大学別の死体検案書データベースを持っていて各大学ローカルで利活用ができ、個人情報を含いたデータのみをUMINセンターに設置のINDICEサーバに蓄積して、全国集計ができるシステムである。大学別の死体検案書データベースとINDICEサーバの通信は、CDISC標準によって行われている。各大学における個人情報を含めた死体検案書データベースの活用という利便性と、全国集計におけるセキュリティの確保が同時に可能となった点に特徴がある。またCDISC標準のデータは、臨床研究にしか使えないものではなく、広く集団を対象とした調査にも活用できることを示した。

CDISC標準によるEDCでは、XMLとTCP/IPの間の階層の通信規約は規定されていなかった。これを規定しないと、CDISC ODMによるEDCの相互運用が困難であることから、そのための仕様を策定して、2013年にUMIN INDICE Lower level data communication protocol for CDISC ODM (Operational Data Model) 規約API Ver2.7として公開した[15,16]。

UMINでは、2005年度から、アカデミックな医学研究を主たる対象として、臨床試験登録システムの運用を行っている（UMIN CTR）。2016年度に臨床試験登録の情報を格納する仕様であるCTR-XML version 1.0がCDISCから発表されると、UMIN CTRをCTR-XMLに対応させ、UMIN-CTRでCDISC CTR-XML形式による臨床試験登録が可能となった[17]。これは、ClinicalTrials.govを除けば、世界で最も早いCTR-XMLの実装であった。

2016年度からは、日本医療研究開発機構（AMED）臨床研究・治験推進研究事業「SS-MIX形式で標準化された診療情報のCDISC標準への変換に関する研究（研究開発代表者：木内貴弘）」によって、SS-MIX形式のCDISC標準への変換に関する研究を行った。SS-MIX2ストレージから、指定した患者の指定日時の指定検査のデータを抽出することを補助する、データマネージャー向けのツールを開発した。これらの経験をもとに、SS-MIX2ストレージからCDISC準拠のCRFにデータを転記する

際に参照されるマッピング情報について、具体的にどのようなフォーマットでどのような情報を格納するかについての規格を策定した。CDISC CDASH標準 v1.1をOperational Data Modelで表現した症例報告書ファイルと、SS-MIX2標準ストレージに含まれる個々のHL7フィールドとの変換ルールをResource Description Framework技術を基礎として記述し、SS-MIXストレージ内部に格納するための具体的な方法を規格案として完成させた。また、東京大学で開発したデータマネージャー向けのツールは本規格案のリファレンス実装となるように変更を加え、新たにデータマネージャー向けの操作手順書を作成して、実際に臨床研究の現場で電子症例報告書とSS-MIX2ストレージ中の情報のマッピングを作成する際の作業ガイドラインとした。このツールはGNU General Public License version 3.0によるオープンソースソフトウェアとして、GitHubにてソースコードを公開している[18]。この研究では、同時にSS-MIXで作成されたデータをCDISC標準に変換するためには多大な労力を要し、多くの場合正確な変換が困難であることを明らかにすることができた。その困難さの理由は、SS-MIXがCDISC標準の生成をまったく想定せず仕様の策定が行われてきたことである。SS-MIXには、CDISC標準生成に必要な情報が含まれていないのである。

3. 福島県立医科大学病院による世界初のCDISC標準によるEDCの実施

前述のようにUMINセンターではCDISC ODMによるEDCのサーバ側のデータ受け入れが可能となったが、既に電子カルテに保存済の検査や処方データの再入力为了避免するためには、医療機関の電子カルテ側にEDCのクライアント機能を実装する必要がある。これには、電子カルテとのインターフェースの構築が必要で、サーバ側に比べて、費用が多くかかる。2009年度に福島県立医科大学病院のご支援をいただき、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関する本物の臨床研究用クライアントソフトを同大学病院の電子カルテに実装した[19,20]。これは、世界初のCDISC標準による（パイロットではない）本物のEDCであった。CDISCは、米国で作られた規格であるが、EDCの運用では日本が世界に先行することができたのである。その理由は、製薬会社の治験が厳しい規制のもとにあるため、本物の研究プロジェクトの運用が困難なためである。また米国のCDISC関係者には、当時、アカデミックな参加者がほとんどなく、アカデミックな臨床研究で先行して技術を試す発想がなかったためである。

4. 静岡県立静岡がんセンターCDISC ODMによる電子カルテから治験データ出力

静岡県立静岡がんセンターは、先に述べたように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た。全面的な電子化による

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[21]。電子カルテからのCDISC ODMによる電子化治験データ出力は、世界で初めてであった。この点でも、日本のアカデミアは世界に先行したことになる。

5. 東大病院臨床研究支援センターの疾患領域別データ標準 (TAS=Therapeutic Area Standards) への取り組み

CDISCは、もともと特定の疾患のデータの構造に依存しない形でデータ仕様の策定が行われてきた。しかしながら、ある程度疾患に依存したデータの標準的なデータ項目の組み合わせを定めておく方が現実のデータ収集に押しはるが、CDISCを中心とした組織CFAST (The Coalition For Accelerating Standards and Therapies) により、疾患領域別に使用するデータセットや変数等を定めた疾患領域別データ標準 (TAS=Therapeutic Area Standards) が策定された。まず最初に仕様が策定された疾患は、関節リウマチ、糖尿病性腎症、大うつ病性障害、心血管イメージング、前立腺癌であった。これらに対しては、日本の医療の環境で運用を行う場合に問題がないか、仕様に過不足がないかの検討が、国内で必要となった。東大病院臨床研究支援センターの森豊隆志教授が日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品開発に利用できる疾患領域別データ標準の作成に関する研究」の研究開発代表者となり、日本国内で、製薬会社、学会、PMDA等に意見を求めて、日本全体の意見のとりまとめを行った[22,23]。また同時にTASの改良と普及・広報に努めている。国内でのTAS運用に向けた状況に関する国際会議等での発信やTAS及びCDISC標準の国際化推進に向けた海外ステークホルダーとの意見交換を実施した。これらにより1) 共通のデータ標準を用いることによりデータの統合可能性が高くなり、国際共同治験が実施しやすくなる、2) 患者レジストリでのデータ収集で活用することにより蓄積されたデータの活用可能性が高まる、3) データ収集・格納方法が定まることにより、電子収集が実施しやすくなり、治験・臨床試験の質と効率が高まることが期待されている。

6. 香川大学病院とK-MIX

香川大学病院及びK-MIX (Kagawa Medical Information Exchange) では、2006年度より、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 (研究代表者：原量宏)」等によって、独自に治験データの電子カルテからの入力及び検査・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[24,25]。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。電子カルテからのCDISC

標準データの抽出についても地道に研究を続けている。

7. 大阪大学病院他

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上で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た[26]。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った。2016年には、日本医療研究開発機構 (AMED) 臨床研究等ICT基盤構築研究事業「CDISC標準の利用による診療情報入力を省力化する臨床研究エコシステムの構築 (研究開発代表者：野口眞三郎)」を獲得して、電子カルテと連動し、診療データをCDISC標準形式の電子症例報告書に埋め込んで、治験や臨床研究における臨床データの収集を省力化・効率化するシステムの構築を目指した[27]。またインプットされるデータの質が向上することで、質の高い臨床研究の実施が促進される。

8. 国立がんセンター東病院臨床開発センター

国立がん研究センター東病院ではアカデミアにおけるCDISC標準導入による高品質なデータ収集を目指して、CDISCトレーニングの実施、レガシーデータ変換、データマネジメント業務をCDISC標準にて運用、解析業務のCDISC標準での標準化に取り組んでいる。SCRUM-Japan (Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan: 産学連携全国がんゲノムスクリーニング) は、希少肺がんの遺伝子スクリーニングネットワーク「LC-SCRUM-Japan」と、大腸がんの遺伝子スクリーニングネットワーク「GI-SCREEN-Japan」が統合してできた、日本初の産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクトである[28]。全国約250医療機関と16社の製薬会社が参画し、アカデミアと臨床現場、産業界が一体となって、日本のがん患者の遺伝子異常に合った治療薬や診断薬の開発を目指すプロジェクトである。参加医療機関においては同意を得られた患者にスクリーニング検査を無償で受ける機会の提供と併せて患者背景などの臨床情報をEDCシステムに登録する。本プロジェクトでは従来EDCシステムに手入力に登録していた症例データを電子カルテに専用フォームで記録し、EDCシステムに連携可能な仕組みを試行している。「GI-SCREEN-Japan」を対象に、上記仕組みで生成されるCDISC-ODM形式で表現された症例報告書情報のSS-MIX2拡張ストレージの格納するための仕様を検討している。

9. 国立名古屋医療センターの試み

国立病院機構名古屋医療センターでは、独自開発の高機能EDCシステムによって、CDISC標準データ形式への入出力に完全対応、SDTM形式へあらかじめマッピング

グしたeCRFが作成可能なシステムを提供している[29]. 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「アジア国際共同臨床試験を通じたDS-ALLにおける標準治療の開発 (研究開発代表者: 岡本康裕)」においてあらかじめSDTMへマッピングしたeCRFを作成する機能を使用し複雑なプログラミングなしでCDISC SDTMを作成した. 次世代シーケンス由来のゲノムデータは情報量が多く, 通常の臨床検査結果と比較すると診断, 予後, 適切な治療内容等, 臨床的に気を体系化・カテゴリー化するのが圧倒的に困難でゲノム情報と臨床情報が紐づいた状態で大量に蓄積されたデータベースに, 検索した患者のゲノムデータを照合し, 臨床的意義を導き出すことが必要であったが, 造血腫瘍のデータストレージに格納される複数の臨床研究グループの臨床情報をCDISC SDTMにマッピングすることでデータベースの検索や集計, システムの継続稼働を可能にした. SS-MIXの臨床検査のデータを, CDISC SDTMを利用し高度に標準化することで電子カルテデータと安全性情報管理機能を連携させた臨床検査値にかかわる有害事象の自動検出及び評価の効率化を実施した.

III. 日本における CDISC 標準利活用の今後

1. アカデミアの役割

アカデミアは, 規制当局への電子申請は行わないので, CDISC標準の利活用できるのは, 主として, 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) である. (図1)

1) 医療機関等からのデータ収集 (EDC)

CDISC標準の活用により, 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. データ入力の労力の大幅削減, 転記ミスの消滅によるデータ品質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, 医療機関毎に異なるベンダーの異なる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等では既に始まっている. 過去には, 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た. 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. また公的な研究費を用い

ることができるのもアカデミックのメリットである. これらの点は, CDISCの本部でも広く認識されており, 世界各国でのアカデミアとの連携が推奨されている.

2) データ管理と統計解析

データ管理と統計解析については, 米国FDAや日本PMDAへの電子申請への対応に追われる製薬会社の方がはるかに大きな費用と労力をかけ, 経験とノウハウの蓄積を積んでいる. そして, データ収集 (EDC), データ管理, 統計解析を実施する場合には, 予めCDISC標準による電子申請を想定して, 研究計画の立案や症例報告書の作成を行うことが, コストと労力の削減やデータ品質の維持のために重要であることが明らかになってきている. CDISC標準を想定しないで収集されたデータをCDISC標準へ変換する労力は大きく, 多くの場合, 厳密な意味での正確な変換は不可能である. アカデミアでは, 電子申請がないため, データ管理, 統計解析をCDISC標準に準拠して行うことの強いインセンティブはない. しかしながら, 治験の世界で標準となった, データ管理, 統計解析方法の経験やノウハウは, やがてアカデミアにも広がって来ると思われる. CDISC標準へのデータファイル (データセット), 変数 (変数名及び変数仕様) 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, これにもとづいて, 製薬会社, CRO等において, 電子化された臨床・疫学研究における標準的な教育・研修の実施も可能となる. CDISC標準による標準化により, 現在, オン・ザ・ジョブ・トレーニング (OJT) が主体で行われている医学研究のデータ管理も, 将来は, 大学・大学院等のアカデミアで教育されるようになると思われる. 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・研修の在り方も大きく変わると思われる. 一般に製薬会社やCRO等の営利企業では, CDISC標準に関する技術やノウハウが蓄積しても, それを公表することは難しい. アカデミアによるCDISC標準推進の意義として, CDISCの運用に関して, 学会や雑誌への研究発表やオープンソースのソフトの公開のような形で, 非営利のメリットを生かして, CDISC標準の利活用のために活動できる点が挙げられる.

2. 日本独自仕様から国際標準CDISCへ

医学研究に関する標準規格の策定について, 過去から学ぶべき点としては, まず日本独自仕様である中間標準の失敗が挙げられる. 中間標準は, 電子カルテと連携したEDCの開発・運用で, 海外に先行していた. 英文による仕様の公開, 海外での仲間づくりで, CDISC標準に決定的に遅れてしまった. 著者は, 中間標準がCDISC標準ほどの完成度をもっていなかったと考えているが, たとえ持っていたとしても海外に普及・広報活動の失敗により国際標準にはなれなかったと考える. 規格を作る場合には, 原則として国際標準を目指してつくらなければならない. 国際標準を目指さなければ, 自動的にローカル

標準となってしまう、将来は国際標準によってとってかわられてしまう。日本人には、よい規格や製品をつくらうという意図は十分あるが、国際的な普及・広報活動を行って、仲間づくりをして、国際標準の規格や製品をつくった方が結局有利であるという発想があまりないのが残念である。米国でCDISC標準の策定に関わっていた人が、雇用元からも高く評価され、またCDISC標準に精通していることが転職や起業にあたっても有利に働くため、CDISC標準策定に対して積極的であるのに対して、日本ではCDISC標準への取り組みが評価されにくい状況が存在している。日本人の標準化に関する意識に変革が必要であると考えられる。

中間標準は、次第に使われなくなり、自然消滅したが、日本の医学研究データ収集において、CDISC標準が中間標準にとって代わるのではなく、SS-MIXを活用した医学研究データ収集の方が主流となってしまった。著者らは、前述のようにSS-MIXからCDISC標準を生成するための研究を3年間行ったが、SS-MIXからCDISC標準を生成するためには、データ項目のマッピングやメタデータの追加が必要となり、手作業も必要で非常に煩雑である。その理由は、SS-MIXがCDISC標準の生成を想定して仕様の策定が行われてこなかったという点につきる。著者の意見では、電子カルテ本体にCDISC標準生成に必要な情報を格納できるようにして、直接CDISC標準で電子カルテからデータ抽出が可能ないようにすべきであり、SS-MIXを介してしか、電子カルテのデータの活用ができない仕組みは、不必要な足かせとなっていると考える。国際的には、HL7 FHIRという規格で、電子カルテから情報を取得して、CDISC標準に変換して、EDCに活用しようという動きが主流であるが、FHIRは診療データ用の策定された規格であり、CDISC標準への変換には問題があることが予想される。電子カルテのベンダーとEDCのベンダーは、異なるのが通常であり、同じベンダーで作っている場合でも事業部が異なっており（電子カルテは医療関連の事業部、EDCは産業関連の事業部で担当することが多い）、相互交流はほとんどない。また電子カルテの主要な顧客は通常医療機関であり、EDCの主要な顧客は製薬会社、CRO等となっており、電子カルテとEDCで、ベンダーと顧客のコミュニティが異なっている。このため、電子カルテからのデータ抽出にあたっては、電子カルテの関係者が主導権を握っているため、CDISC標準で電子カルテからデータを抽出するという考えが支持を得にくい状況にある。SS-MIXやFHIR等の診療用に作られたデータ交換標準では、電子カルテ間でデータの交換や参照が可能ないように考慮されても、医学研究で重要なメタデータは必要とされない。電子カルテを開発するコミュニティの認識は、診療データの「二次利用」であって、集積されていくデータそのものが診療利用以上に重要になっていくことの可能性については意識的でない。電子カルテからの標準仕様でデータを抽出することの最大の目的は、データに基づいて統計解析

(AI手法を用いたものも含む)を行うことであるとすれば、CDISC標準でデータの抽出ができるべきである。医学研究用に使えるデータは、診療用にも使えるが、診療用のデータは医学研究用には不十分なことが多い。通常の診療で発生するデータをCDISC標準に変換することは、診療に不必要なデータを追加する必要があり、労力と時間の点で困難であるということも想定されるが、少なくとも電子カルテ側にCDISC標準の生成に必要なデータを格納することができないとCDISC標準の生成は困難である。SS-MIXは、診療用に策定された点で、CDISC標準と異なっており、国際標準でないという点で、FHIRと異なっている。日本の電子カルテは、海外のシンプルな様式のものとなり、緻密で凝った独特のものであり（かつては症例報告書も、同様に緻密で凝った独特のものであった！）、海外との輸出入がほとんどなく、標準仕様以外の点でも独特の世界を作っている。電子カルテの標準化が叫ばれる中、医学研究利用にも活用できるCDISC標準によるデータ出力を前提とした電子カルテの開発が望まれる。

CDISC標準は、米国で作られた規格であるが、本論文でも述べたようにアカデミアによる活用では日本がむしろ世界に先行してきた。日本の医学研究の電子化・効率化には、診療用ではなく、医学研究用の標準規格を、そして、国内標準ではなく、国際標準の活用が望まれる。CDISC標準の仕様策定の主導権は従来から米国が握ってきたが、CDISC標準活用や今後の仕様策定については、日本も努力すれば、主導権を握ることもできると思われる。このためには、日本のアカデミアが、公的研究費や製薬会社からの資金等を獲得して、取り組むことが重要であると考えられる。

利益相反

なし

引用文献

- [1] Kush RD, Helton E, Rockhold FW, Hardison CD. Electric health records, medical research, and the Tower of Babel. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(16):1738-1740.
 - [2] 砂川賢二, 主任研究者. 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」平成16年度治験電子化に関する調査班研究報告書. 2005. <http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h16/> (accessed 2019-06-10)
- Sunagawa K, Shunin kenkyusha. [Kosei Kagaku Tokubetsu Kenkyu Jigyo. Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants. Jisedai iryo kiki kenkyu / kaihatu / shogyoka sokushin nno tameno yakuji shonin no arikata ni kansuru kenkyu. Heisei 16 nendo chicken denshika ni kansuru chosa han kenkyu hokokusho.]

2005. (in Japanese) <http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h16/> (accessed 2019-06-10)
- [3] 木内貴弘, 主任研究者. 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」平成17年度研究報告書. 2006. <http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h17/> (accessed 2019-06-10)
Kiuchi T, Shunin kenkyusha. Center for Clinical Trials, Japan Medical Association Chiken Suishin Kenkyu Jigyō. [Chiken no ITka no genjo to kadai. Heisei 17 nendo kenkyu hokokusho.] 2006. (in Japanese) <http://www.umin.ac.jp/cdisc/report-h17/> (accessed 2019-06-10)
- [4] WAM. 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. 2007. <http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13gs40.nsf/vAdmPBigcategory30/10D60D8D3999BFE94925728E00277687?OpenDocument> (accessed 2019-06-10)
WAM, [Dai 8 kai jiki chiken kasseika keikaku sakutei ni kakaru kentokai shiryō. Heisei 19 nen 2 gatsu 23 nichi kaisai.] 2007. (in Japanese) <http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13gs40.nsf/vAdmPBigcategory30/10D60D8D3999BFE94925728E00277687?OpenDocument> (accessed 2019-06-10)
- [5] Kiuchi T. MHLW Grant Project in Japan (Update). 2009 CDISC Japan Interchange; 2009.7.14-17; Tokyo. 2009.
- [6] UMIN. CDISC標準へのUMINの取り組み. <https://www.umin.ac.jp/cdisc/> (accessed 2019-06-10)
UMIN. [CDISC hyojun heno UMIN no torikumi.] (in Japanese) <https://www.umin.ac.jp/cdisc/> (accessed 2019-06-10)
- [7] 木内貴弘, 代表研究者. 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」平成24-26年度研究報告書. 2005. <http://kaken.nii.ac.jp/dp/24659234.ja.html> (accessed 2019-06-10)
Kiuchi T, Daihyo Kenkyusha. [Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research, Kakenhi. CDISC hyojun ni yoru rinsho / ekigaku kenkyu shorei data repository no shiekn kaihatu. Heisei 24-26 nendo kenkyu hokokusho.] 2005. (in Japanese) <http://kaken.nii.ac.jp/dp/24659234.ja.html> (accessed 2019-06-10)
- [8] 木内貴弘, 代表研究者. 文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究「CDISC標準対応症例データレポジトリシステムの構築と運用・評価」平成26-28年度研究報告書. 2017. <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26670346/> (accessed 2019-06-10)
Kiuchi T, Daihyo Kenkyusha. [Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research, Kakenhi. CDISC hyojun taio shorei data repository system no kochiku to unyo / hyoka. Heisei 26-28 nendo kenkyu hokokusho.] 2017. (in Japanese) <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26670346/> (accessed 2019-06-10)
- [9] Kiuchi T, Chiba Y, Ishikawa H. Trial development of clinical and epidemiological data repository system using CDISC ODM. 2014 CDISC Interchange North America; 2015.
- [10] 木内貴弘, 研究代表者. 文部科学省科学研究費補助金基盤 (A) 「Web院内収集とCDISC外部送信機能を持つ汎用医学研究データ収集システム」平成26-29年度研究報告書. 2018. <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26253045/> (accessed in 2019-06-10)
Kiuchi T, Kenkyu Daihyosha. [Grant-in-Aid for Scientific Research (A), Kakenhi. Web innai shushu to CDISC gaibu soshin kino o motsu hanyo igaku kenkyu data shushu system. Heisei 26-29 nendo kenkyu hokokusho.] 2018. (in Japanese) <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26670346/> (accessed 2019-06-10)
- [11] Kiuchi T, Okada M, Chiba Y, Ishikawa H. Trial development of clinical research data collection system using CDISC ODM. 2014 CDISC Interchange North America; 2015.
- [12] 岡田昌史, 研究代表者. 文部科学省科学研究費補助金挑戦的萌芽研究「標準データモデルの導入による臨床研究データマネジメント基盤技術の開発」平成27-29年度研究報告書. 2018. <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-15K15218/> (accessed 2019-06-10)
Okada M, Kenkyu Daihyosha. [Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research, Kakenhi. Hyojun data model no donyu ni yoru rinsho kenkyu data management kiban gijutsu no kaihatu. Heisei 27-29 nendo kenkyu hokokusho.] 2018. (in Japanese) <https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26670346/> (accessed 2019-06-10)
- [13] Okada M. Define2Validate -Validate CDISC Dataset-XML with corresponding Define-XML metadata. 2017 CDISC Europe Interchange; 2017.
- [14] Kiuchi T, Yoshida K, Kotani H, Tamaki K, Nagai H, Harada K, Ishikawa H. Legal Medicine Information System using CDISC ODM. Legal Medicine. 2013;15(6):332-334.
- [15] UMIN. INDICE Lower level data communication protocol for CDISC ODM 規約API Ver2.7用. https://www.umin.ac.jp/cdisc/dl/api_ver27/INDICE_CDISC_API_Ver27.pdf (accessed 2019-06-10)
- [16] Kiuchi T, Chiba Y, Ishikawa H. UMIN INDICE Lower-level data communication protocol (LLDCP) for CDISC ODM. 2014 CDISC Interchange North America; 2015.
- [17] UMIN. CTRへのCDISC CTR-XMLを用いての臨床試

- 験情報登録マニュアル. 2017. https://www.umin.ac.jp/ctr/CTR-XML_UMIN_Inst_Ja_20170517.pdf (accessed 2019-06-10)
- UMIN. CTR he no CDISC CTR-XML o mochiite no rinsho shaken joho toroku manual. 2017. (in Japanese) https://www.umin.ac.jp/ctr/CTR-XML_UMIN_Inst_Ja_20170517.pdf (accessed 2019-06-10)
- [18] ODMHL7Map. <https://github.com/mokjpn/ODMHL7Map> (accessed in 2019-06-10).
- [19] UMIN. 世界発, 国際標準による臨床研究データ電子化収集サービスを開始—福島県立医大病院が実際の臨床研究を開始 (プレスリリース). 2019. <https://www.umin.ac.jp/cdisc/dl/cdisc.pdf> (accessed 2019-06-10)
- UMIN. Sekai hatsu, kokusai hyojun ni yoru rinsho kenkyu data denshika shushu service o kaishi : Fukushima kenritsu idai byion ga jissai no rinsho kenkyu o kaishi (press release). 2019. (in Japanese)
- [20] Kiuchi T, Ohtake T, Ohtsu H, Koide D, Ono N, Takeuchi M, Takenoshita S. Neotor Project: A real academic clinical trial, using CDISC ODM-based EDC. 2014 CDISC Interchange North America; 2015.
- [21] Saito Y. Extraction of trial data from hospital information system using CDISC ODM. 2008 CDISC Japan Interchange; 2008.
- [22] CDISC標準・疾患領域別データ標準を用いた治験・質の高い臨床研究に向けて (CDISC, UMIN, PMDA). CDISC特別シンポジウム; 2016.6.1; 東京. 同資料集. 2016.
- CDISC hyojun / shikkan ryoikibetsu data hyojun o mochiita chiken / shitsu no takai rinsho kenkyu ni mukete (CDISC, UMIN, PMDA). CDISC Tokubetsu Symposium; 2016. 6. 1; Tokyo. Shiriyoshu. 2016. (in Japanese)
- [23] 森豊隆志. 医薬品開発に利用できる疾患領域別データ標準の作成に関する研究. CDISC公開シンポジウム (AMED, UMIN); 2017.3.24; 東京. 同資料集. 2017.
- Moritoyo T. [Iyakuhin kaihatsu ni riyo dekiru shikkan ryoikibetsu data hyojun no sakusei ni kansuru kenkyu.] CDISC Kokai Symposium. (AMED, UMIN); 2017.3.24; Tokyo. 2017. (in Japanese)
- [24] 原量宏, 主任研究者. 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」平成18-20年度研究報告書. 2009. <http://kaken.nii.ac.jp/d/p/18300171.ja.html> (accessed 2019-06-10)
- Hara K, Shunin Kenkyusha. [Grant-in-Aid for challenging Exploratory Research, Kakenhi. Denshi ninsho / denshi shomei (HPKI) o mochiita daikibo chiken network system no kaihatsu. Heisei 18-20 nendo kenkyu hokokusho.] 2009. <http://kaken.nii.ac.jp/d/p/18300171.ja.html> (accessed 2019-06-10) (in Japanese)
- [25] 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; 2012.
- [26] 松村泰志, 服部陸, 真鍋史朗, 高橋大曜, 山本勇一郎, 村田泰三, 竹田理宏, 三原直樹. 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; 2012.11.15-17; 新潟. 同論文集. Matsumura Y, Hattori A, Manabe S, Takahashi D, Yamamoto Y, Murata T, Takeda T, Mihara N. [Development of eCRF creating module for electronic medical record.] The 32nd Joint Conference on Medical Informatics; 2012.11.15-17; Niigata. Ronbunshu. 2012. (in Japanese)
- [27] 松村泰志. 電子カルテシステムを基盤とするCDISC標準での効率的臨床研究データ収集システムネットワークの構築とその有効性の検証. CDISC公開シンポジウム (AMED, UMIN); 2017.3.24; 東京. 同資料集. 2017.
- Matsumura Y. [Denshi karte system okiban to suru CDISC hyojun denokoritsuteki rinsho kenkyu data shushu system network no kochiku to sono yukosei no kensho.] CDISC Kokai Symposium. (AMED, UMIN); 2017.3.24; Tokyo. 2017. (in Japanese)
- [28] 国立がん研究センター東病院. SCRUM-Japan. <http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/> (accessed in 2019-06-10). National Cancer Center, Hospital East. SCRUM-Japan. <http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/> (accessed in 2019-06-10). (in Japanese)
- [29] 齋藤俊樹. アカデミアとしての名古屋医療センターにおけるCDISC標準の活用事例. CDISC公開シンポジウム (AMED, UMIN); 2017.3.24; 東京. 同資料集. 2017.
- Saito T. Academia to shiten no Nagoya Iryo Center ni okeru CDISC hyojun no katsuyo jirei. CDISC Kokai Symposium (AMED, UMIN); 2017.3.24; Tokyo. 2017. (in Japanese)