

特集：公衆衛生と臨床研究への CDISC 標準導入

<総説>

CDISC 標準を用いた電子カルテシステムの開発と運用の検討について

青柳吉博

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門研究企画推進部システム管理室

Development and operation of an electronic health
record system using CDISC Standards

Yoshihiro Aoyagi

Information Technology Management Section, Research Management Division,
Clinical Research Support Office, National Cancer Center Hospital East

抄録

診療情報の電子化に伴って2次利用に対する議論が行われている。特に研究開発分野においては、リアルワールドデータの活用として医薬品医療機器の開発コスト削減・品質の向上が見込まれている。また海外においては保険償還の手続きの際に臨床データの提供が求められている。データを2次利用する際に重要なことはデータの標準化である。電子カルテを利用する際によく用いられる標準規格としてはHL7が挙げられるが、研究開発を行う際にはCDISC標準による標準化が必要である。そこで今回は、電子カルテを研究開発に用いるためのCDISC標準化について紹介する。電子カルテをCDISC標準化することは海外だけではなく本邦においても事例がある。電子カルテをCDISC標準化することでデータの発生時点から解析に至るまでの過程で効率化や信頼性の向上が見込まれる。一方で、CDISC標準を電子カルテに適用することでの限界や問題点もある。本稿においてはこれらのメリットや問題点を紹介して電子カルテの標準化における今後の展望について考察する。

キーワード：臨床試験、電子カルテ、相互運用性、operational data model、CDISC標準

Abstract

Many discussions on secondary use of data are being conducted according to the computerization of medical information. Particularly in the R&D field, real world data is expected to reduce development costs and improve quality. Some countries require the provision of clinical data during the reimbursement procedure. What is important when using data secondarily is data standardization. HL7 is the standards that is often mentioned when using electronic health record, but CDISC standardization is more necessary when conducting R&D. Here we report an approach about the CDISC standardization of electronic health records to use in R&D. Furthermore, we introduce other efforts in Japan and other countries. CDISC standardization of electronic health records makes efficiency and reliability improvement in the process from generation points of data to analysis, whereas there are some restrictions and issues in applying the CDISC Standards

連絡先：青柳吉博

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

6-5-1 kashiwanoha, kashiwa, chiba 277-8577, Japan.

Tel: 04-7133-1111

E-mail: yoaoyagi@east.ncc.go.jp

〔令和元年8月5日〕

to electronic health records. In this paper, we report these pros and cons and discuss the prospects in the standardization of them.

keywords: clinical trial, electronic health records, interoperability, operational data model, CDISC standards
(accepted for publication, 5th August 2019)

I. はじめに

昨今、診療情報の電子化が進み、その2次利用に関する議論が行われている。厚生労働省資料より電子カルテ（Electronic Medical Record: EMR）の普及率（平成29年度）を確認すると、一般病院の46.7%にEMRが普及している。病床別では400床以上では85.4%、200～399床でも、64.9%の医療機関にEMRが導入されていることから[1]、保管されている情報の診療以外への活用が期待されている。平成30年度からMID-NETが本格的に運用を開始し、安全性情報の収集としてEMRデータやレセプトデータが利用されている[2]。海外では、EUにおける製薬会社、学術団体、研究機関、患者団体、中小企業、および規制および健康技術評価機関をまとめたコンソーシアムであるInnovative Medicines Initiative (IMI) が2013年より開始したGetReal initiativeによると、医薬品開発におけるReal World Data (RWD) としてEMRが挙げられている。また主にグローバル製薬企業で構成される非営利組織であるTransCelerateによって立ち上げられたeSource initiativeにおいてもeSourceの一つとしてEMRが挙げられている[3]。ICHでも、開発コストの増大、品質に関する考え方の変化、技術革新（特にIT発展による電磁的記録の活用）等の臨床開発環境の変化に対してガイドラインのアップデートが行われようとしているが、新たな試験デザインとして電子カルテをデータソースとするものが含まれる。また、米国では、2019年メディケア推進相互運用性プログラムにおいて、2019年以降、すべてのメディケア適格病院、二重適格病院、およびクリティカルアクセス病院は、2015年版の認定された電子健康記録技術を使用する必要があるとされる。そして2019年の入院患者予後支払い規則に概説された新しい要求を満たす必要がある[4]。本稿では、EMR（一部医療情報連携基盤：EHRも含むが今回はEMRに統一する）を利用する際に考慮すべきデータの質やCDISC標準を中心とした標準化に関して述べる。

II. 電子カルテシステムを利用する際に考慮すべきデータの質

EMRの2次利用において重要なことは利用するデータの質の担保方法である。これまで、製薬企業などが臨床試験などの前向き研究で行ってきた質の担保方法とは異なる。また、参照するガイドラインについても異なる。本邦においてEMRを管理する上で重要なガイドラインは医療情報システムの安全管理ガイドライン（2019

年8月時点で第5版）であるが[5]、臨床試験で求められるGCPやER/ESガイドラインなどの規則に準拠しているかどうかも重要である。EMRの質に関するレビューは日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会2015年度タスクフォース3「Real World Dataの活用」より発行された「RWD：「データの質」」にて行われている[6]。また、最近ではFDAからもガイダンスが発出され[7]、EMRに保存されているデータを臨床試験に利用する際に留意する事項が明確になりつつある。製薬企業、医療機関、規制当局、アカデミア、およびサポートで構成されるeClinical forumでは、実施医療機関における臨床研究のための原資料を提供するEMRが規制要件を満たすように設計され維持されることを目的として、各医療機関が評価を行えるようにする無料の自己評価ツールを開発した。EMRベンダーから提供された情報を利用して、実施医療機関はそのシステムやプロセスが規制に準拠しているかどうか、または追加のプロセスを導入する必要があるかどうかを迅速に識別可能である[8]。

III. 電子カルテシステムを利用する際の標準化

FDAガイダンス内ではデータの標準化についても言及されている。適切に標準化することでEMRとElectronic Data Capture (EDC) の相互運用性が向上されると考えられる。また、EMRとEDCシステム間のデータ交換は、可能であれば既存のオープンデータ標準の利用を活用しながら、データの完全性とセキュリティが損なわれないようにする必要があるとされている。相互運用性の評価はOffice of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC) のThe Interoperability Standards Advisory (ISA) processにおいて行われている[9]。ISAの相互運用性評価はEMRだけでは無いが、EMRにおけるオープンデータ標準の利用に関する有益な情報を得ることができる。ISAでは相互運用性評価を、セクションI：語彙/コードセット/用語標準および実装仕様、セクションII：コンテンツ/構造標準および実装仕様、セクションIII：サービスに関する標準と実装仕様（具体的な相互運用性のニーズに対処するために展開或使用されるインフラストラクチャコンポーネント）、セクションIV：管理標準と実装仕様（支払い、運用、およびその他の「非臨床的」相互運用性のニーズ）に分けて評価している。EMRや他のITシステムに含まれる臨床データを提供する場合の相互運用性評価を図1に示す[9]。

Type	Standard/Implementation Specification	Standards Process Maturity	Implementation Maturity	Adoption Level	Federally Required	Cost	Test Tool Availability
Standard	IHE- RFD (Retrieve Form for Data Capture)	Final	Production	●●●●○	No	Free	N/A
Standard	HL7 Clinical Document Architecture (CDA®), Release 2.0, Final Edition	Final	Production	●●○○○	No	Free	N/A
Standard	CDISC Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH)	Final	Production	●●●○○	No	Free	N/A
Standard	CDISC Operational Data Model (ODM)	Final	Production	●●●●●	No	Free	N/A
Standard	CDISC Protocol Representation Model (PRM)	Final	Production	●○○○○	No	Free	Yes
Standard	CDISC Study/Trial Design Model (SDM)	Final	Production	●○○○○	No	Free	N/A
Implementation Specification	IHE-RPE (Retrieve Protocol for Execution)	Balloted Draft	Production	●●○○○	No	Free	N/A
Implementation Specification	IHE-CRPC (Clinical Research Process Content)	Balloted Draft	Production	●●○○○	No	Free	N/A
Standard	CDISC Study Data Tabulation Model (SDTM)	Final	Feedback requested	Feedback requested	No	Free	No
Implementation Specification	CDISC Study Data Tabulation Model Implementation Guide	Final	Feedback requested	Feedback requested	No	Free	No
Implementation Specification	CDISC Therapeutic Area User Guides	Final	Feedback requested	Feedback requested	No	Free	No
Emerging Standard	CDISC Pharmacogenomics/genetics (PGx) Implementation Guide	Balloted Draft	Feedback requested	Feedback requested	No	Free	No

図1 一般目的または特定のFDA要件を守るためのEMRおよびその他の医療ITシステムに含まれる臨床研究データの提出のための施設間評価

IV. 電子カルテシステムを利用する際の標準化と CDISC

臨床研究や治験などの領域でよく用いられる標準規格はCDISC標準である。CDISCは世界的な標準開発機関であり、1997年に設立、2000年にNPOとして法人化している。医薬品の臨床データ及びメタデータ（データの為のデータ）の電子的な取得、交換、申請、アーカイブ化をサポートする。CDISC標準は一般に承認申請に係る標準としてStudy Data Tabulation Model (SDTM) やAnalysis Data Model (ADaM) がよく知られているが、収集時点からの標準についても策定している。特にEHRの2次利用に関しては先駆的な取り組みを行っており、EMRからのデータと研究システムを結び付けるために、HL7 Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) リソースとCDISC Operational Data Model Version 2.0 (ODM 2.0) 仕様の連携に関するプロトタイプでの取り組みや、CDISC / IHEが開発したRetrieve Form for Data Capture (RFD)のための統合プロファイルなどの技術が紹介されている。

本邦でもEMRからのデータ出力をCDISC標準で行う試みが種々行われている。東京大学医学部附属病院に設置されている大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) は、2009年10月19日に治験データ交換の国際標準であるCDISC標準に基づいて、インターネットを用いた電子化臨床研究データの収集サービスを開始した。これに対応して、2009年11月9日に福島県立医科大学附属病院がEMRと連携したCDISC標準対応の臨床研究データ入出力システムを実装し、実際の臨床研究を開始した。また、

平成25年7月より医療機関側からEMRやEDC等のシステムから電子的に臨床試験データを自動送付する場合のシステム開発に必要な仕様の公開を開始した (UMIN INDICE Lower level data communication protocol of for CDISC ODM) [10]。Matsumuraらは、症例報告書 (CRF) に必要なデータがEMRから電子的なCRF (eCRF) に自動的に転送され、ネットワーク経由で送信される、EMRと連携するEDCシステム (eCRF reporter) を開発した[11]。eCRF reporterのインターフェースモジュールは、患者の経歴データ、臨床検査データ、処方データおよびテンプレートによって入力されたデータを含むEMRデータベース内のデータを検索することが可能である。eCRF reporterを使用することで、ユーザーはeCRFに直接データを入力することが可能であり、また、臨床データをCDISC ODM形式で生成可能である。eCRFをEMRに保存した後、eCRFファイルを受信してODMを解析できる臨床データ管理システム (CDMS) にVPN経由で転送される。最近では、国立がん研究センター東病院が、日本医療研究開発機構 (AMED) 臨床研究・治験推進研究事業「産学連携全国がんゲノムスクリーニング (SCRUM-Japan) を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築 (研究開発代表者：大津敦)」において、EMRからのデータ抽出システムを構築した (アカデミアにおけるCDISC利活用ワークショップで一部発表) [12]。本システムはレジストリ研究において収集内容の定義を行うためのtsClinical Metadata、EMRのテンプレートシステムであるeXchartおよび治験情報を管理するためのアプリケーションであるNMGCP (いずれも

富士通社製）に対する改修を行い、試験で収集すべき臨床情報に関する項目定義からデータ提供までの一連の作業を行うシステムである。本研究によりEMRに対して研究で収集する項目、変数およびターミノロジーの管理、データ収集の為のEMRテンプレートの半自動生成、データ収集に関する進捗管理、試験Visitに合わせたデータ成形およびClinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH) ODM出力が可能となった。また、上記システムについてはコンピュータ化システムバリデーションを実施することにより信頼性を確保した。eXchartの改修部分は富士通EMRの標準機能として採用され、また、NMGCPの改修部分は事例適応として広く公開されていることから、同様の構成を持つ施設はバージョンアップや要望等で適応することが可能となった。

V. 電子カルテシステムの研究利用に関する今後の展望と海外規格との連携について

これまで、CDISC標準を用いてEMRからのデータ抽出に関する事例等を紹介してきた。今後の展望としてはメンテナンス性の向上が挙げられる。CDISCは最近、CDISC Libraryを公開した[13]。CDISC Libraryは、REST APIを使用してCDISC標準メタデータをソフトウェアアプリケーションに配信する。CDISCライブラリは複雑なCDISC規格および統制用語パッケージへのアクセスを容易にすることが可能である。EMRの変数や統制用語がCDISCに標準化され、EMR上で自動的にメンテナンスできるようにすれば、最新のCDISC標準仕様のダウンロードやEMRへの適応が容易になると考えられる。一方で、本邦では、EMRのネットワークインフラは容易にインターネットと接続することができないため、CDISC LibraryのようなウェブサービスをEMR上で利用することは容易ではない。しかし、今後EMRデー

タを2次利用していくためには他のサービスとの連携が必須であると考え、ガイドラインとの整合性をとりつつ外部サービスとの連携を模索するべきである。

また、今後はCDISC標準以外の規格との整合性についても検討する必要があると思われる。最近、米国を中心に利用が進んでいる、大学、医療機関、製薬企業、規制当局などから構成されるObservational Health Data Science and Informatics (OHDSI) が管理するObservational Medical Outcomes Partnership (OMOP) CDMとの連携は重要であると考え[14]。OMOP CDMは主にEMRなどのObservational databasesやレセプトデータに対して相互運用性と標準化を目的としたデータモデルであり、SNOMED, LOINC, RxNormなどの海外では一般的に使用されるオントロジーが含まれている。また、データモデルへの実際のデータ抽出とマッピングプロセスを容易にするために、すでに多数のツールが開発されている(図2)[14]。CDISC標準は主に臨床試験の標準化として仕様が策定された経緯があり、変数やターミノロジーの定義も臨床試験に限定的であるが、OMOP CDMはより一般的な診療データの標準化に寄与できると考えられるため、OMOP CDMを活用することでCDSICとの相互運用性が向上できると思われる。

相互運用性の基盤として注目されているFHIR[15]についてもCDISC標準との連携を行う必要がある。PhUSE17においてFHIRからCDASHとSDTMへのマッピングの検証がTrisha Simpson らにより発表されており[16]、FHIRリソースの多くはCDASH&SDTMで一部使用できること、CDASHとSDTMのデータの中には、入力や導出が必要なものもあること、CDASH / SDTMには、エンカウンタータイプ用の特定の変数がないこと、FHIRとCDASH / SDTMではすべての概念の変数名が異なること、統制用語が統一されていないことなどが指摘された。また将来展望としてEHR to CDASH (E2C)

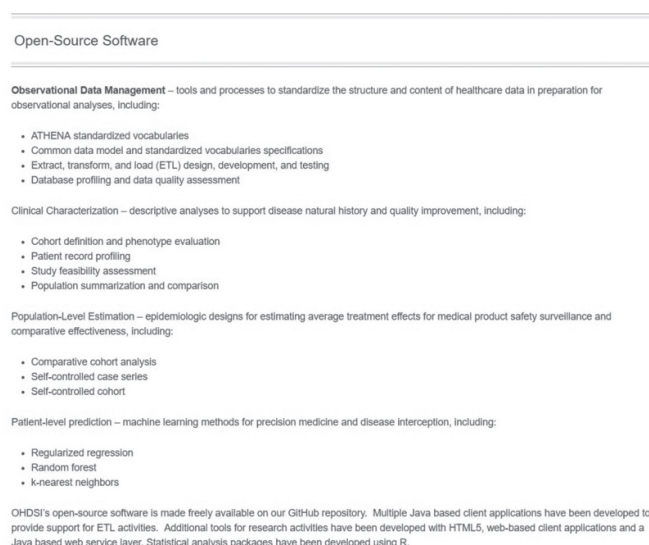


図2 OHDSIが公開しているオープンソースソフトウェア

チームは今後もFHIRドメインのマッピングを継続する必要があること、CDASHは将来のバージョンでFHIRリソースを考慮に入れるべきなどが示唆された。また、最近のCDISC U.S およびEurope InterchangeやHIMSSにおいて、データ連携に関するセッション多く見られることから、今後の動向に注力し自施設のシステムにおいても対応可能かどうかについて検討するべきである。

VI. まとめ

以上のことから、EMRに保管されている診療情報を研究データとして2次利用にあたっての質の担保、標準化の重要性について説明した。また標準規格利用の重要性や研究における標準規格であるCDISC標準を利用した事例について説明した。最後に、今後の展望と海外とのコラボレーションについても説明した。EMRは患者のバイタルや検査結果を記録したデータだけではなく、医師の診療判断など治療経過を確認するための重要な情報が保管されている。これらの情報がCDISC標準で構造化され研究等に適切に利用できれば、データのレビュー・モニタリングおよび解析の効率化が大幅に図られる。また、データのトレーサビリティについても確保されることから、より信頼性の高いデータを研究用として提供可能となる。これらの結果、研究開発の促進・効率化に寄与できると考えられる。EMRの情報が活用できるとなると、がん登録など他のデータソースとの情報共有や連携および利活用も可能となり、公衆衛生の研究者にも有用であると考えられる。本邦における研究利用を目的としたEMRの標準化はこれまであまり行われていなかったが、アカデミア、規制当局、企業および標準化団体等が協力して標準化を進めていく必要があると思われる。

引用文献

- [1] 厚生労働省. 医療分野の情報化の推進について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/johoka/index.html (accessed 2019-08-02) Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iryo bunya no johoka no suishin nit suite.] (in Japanese) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/johoka/index.html (accessed 2019-08-02)
- [2] PMDA. MID-NET (Medical Information Database Network) . <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html> (accessed 2019-08-02)
- [3] Trans Celerate BIOPHARMA INC. eSource. <https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/esource/> (accessed 2019-08-02)
- [4] Center for Medicare & Medicaid Services. Promoting Interoperability (PI). <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/EHRIncentivePrograms/> (accessed 2019-08-02)
- [5] 厚生労働省. 医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第5版. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000166275.html> (accessed 2019-08-02) Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iryo johoh system no anzen kanri ni kansuru guideline dai 5 han.] (in Japanese) <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000166275.html> (accessed 2019-08-02)
- [6] 製薬協. RWD:「データの質」に関する考察. http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/rwd_quality1.html (accessed 2019-08-02) Jpma. [RWD: "Data no shitsu" ni kansuru kosatsu.] (in Japanese) http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/rwd_quality1.html (accessed 2019-08-02)
- [7] FDA. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry> (accessed 2019-08-02)
- [8] eClinical forum. The eSource Readiness Assessment Tool (eSRA). <http://ecclinicalforum.org/eSRA> (accessed 2019-08-02)
- [9] Health IT. Interoperability Standards Advisory. <https://www.healthit.gov/isa/> (accessed 2019-08-02)
- [10] UMIN. CDISC標準へのUMINの取り組み. <https://www.umin.ac.jp/cdisc/> (accessed 2019-08-02) UMIN. [CDISC hyojun heno UMIN no torikumi.] (in Japanese) <https://www.umin.ac.jp/cdisc/> (accessed 2019-08-02)
- [11] Matsumura Y, Hattori A, Manabe S, Takeda T, Takahashi D, Yamamoto Y, et al. Interconnection of Electronic Medical Record with Clinical Data Management System by CDISC ODM. E-Health for Continuity of Care. 2014;205:868-872.
- [12] PMDA. アカデミアにおけるCDISC利活用ワークショップ; 2019.7.10; 東京. プログラム抄録集. 2019. PMDA. [Academia ni okeru CDISC rikatsuyo workshop.] ; 2019.7.10; Tokyo. Program abstract. 2019. (in Japanese)
- [13] CDISC. CDISC Library. <https://www.cdisc.org/cdisc-library> (accessed 2019-08-02)
- [14] OHDSI Observational Health Data Sciences and Informatics. <https://ohdsi.org/> (accessed 2019-08-02)
- [15] HL7 FHIR. <https://www.hl7.org/fhir/> (accessed 2019-08-02)
- [16] Zopf R, Abolafia J, Reddy B. Use of Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) in the Generation of Real-World Evidence (RWD). PhUSE 2017. https://www.cdisc.org/sites/default/files/resource/Use_of_Fast_Healthcare_Interoperability_Resources_in_the_Generation_of_Real_World_Evidence.pdf (accessed 2019-08-02)