

分担研究報告書

臨床疫学データベースを用いた臨床研究

分担研究者 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学助教 岩田 洋

東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座特任助教 興梠 貴英

研究要旨

東大病院循環器内科において現行カテレポシステムは2005年9月より稼働しており、2008年までに約940症例以上(約2000病変以上)のPCI(冠動脈カテーテル治療)施行患者を含む臨床疫学データベースを構築してきた。このデータベースにはPCIの手技自体に関する詳細なデータのみならず、患者背景データ、内服薬データ、イベントデータ等が含まれている。こうしたデータを解析することにより新たな視点からPCI施行後のアウトカムに関連する因子の解析を行うことが可能となってきた。本研究ではこのデータを解析することにより新たなリスク因子の検討や内服薬の組合せによる予後改善効果の検討を行った。

A.研究目的

これまで東大病院循環器内科では全入院患者を対象とした臨床情報データベースとその中でカテーテル検査・治療を施行した患者を対象にしたカテレポデータベースを構築してきた。二つのデータベースは管理単位(入院毎、カテーテル検査・治療毎)という違いはあるものの共通IDにより統合できる形となっている。

この臨床疫学データベースからさらにデータを精査した約940症例以上(約2000病変以上)のPCI症例のデータを解析したところ、PCI施行後の予後予測因子としてこれまで報告されていないものがあることが示唆されたため、これらのデータを用いた臨床研究を施行した。

B.研究方法

東大病院循環器内科において2005年から2008年までにPCIを施行した患者を対象に、カテレポデータベースからカテ関連情報を、臨床情報データベースから患者背景データを

抽出した。さらにそれらの患者において、死亡や脳心血管系イベントデータを入院カルテ、外来カルテ等を資料として用いて後ろ向きに調査を行い、前記データと統合したデータを解析対象データとした。

C.研究結果

以下に個別の臨床研究結果を示す。

[題名]

Ca 拮抗薬とスタチンの併用がPCI施行後の予後を改善する

[背景]

カルシウムチャネル拮抗薬(CCB)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、スタチン(statin)は、冠動脈疾患患者の二次予防に有効であるが、併用療法の有効性に関する検討はほとんどない。

[目的]

CCB、statin、ARB(またはACEIを加えたRASI:RAS inhibitor)の3剤のうち、2剤併用

療法による、あるいは3剤併用療法によるPCI施行後の予後に与える影響について検討する。

[方法]

- デザイン: 後ろ向き、単施設、コホート観察研究
- データ: カテレポシステム、臨床情報データベースより抽出
- 対象: 2005年1月から2007年12月までの連続した待期的PCI施行症例(780例)
- 追跡期間: PCI後1日から1709日(平均追跡期間 926±443日、中央値 930日)
- エンドポイント: 主要脳・心血管イベント: 全死亡+非致死性心筋梗塞+脳卒中の複合エンドポイント(MACCE; Major Adverse Cardiac and Cerebral Event)
- 統計解析
 - ・ 連続変数: 独立した変数によるt検定
 - ・ 名義変数: カイ二乗検定
 - ・ 生存分析: Kaplan-Meier 曲線による単変量解析(各群の差は Logistic regression analysis を用い検討)
 - ・ 多変量解析: Cox hazard model を使用
 - ・ p-value<0.05 をもって有意差ありと判断(*で表示)
- 内服の有無はPCI施行時のものを評価した。

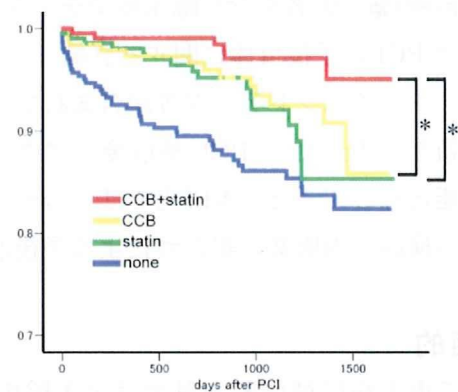
[結果]

#1. CCB+statin、単剤投与との比較

<患者背景比較>

	None n=225	Only statin n=169	Only CCB n=178	CCB+statin n=208	
Age	68.5 ± 9.2	66.1 ± 9.8	69.0 ± 9.2	66.9 ± 9.1	N.S.
Gender/male	107 (47.6%)	133 (78.7%)	142 (79.8%)	146 (70.2%)	N.S.
Smoking	154 (68.4%)	109 (64.5%)	50 (28.1%)	143 (68.8%)	N.S.
Family history	38 (16.9%)	46 (27.2%)	35 (19.7%)	65 (31.3%)	P<0.05
EF (%)	55.1 ± 13.4	56.6 ± 12.1	58.8 ± 12.0	59.9 ± 10.7	N.S.
BP systole (mmHg)	134.0 ± 20.4	131.1 ± 17.6	137.9 ± 20.9	136.2 ± 19.3	N.S.
LDL (mg/dL)	104.8 ± 28.3	114.7 ± 34.3	105.3 ± 28.3	107.8 ± 31.5	N.S.
HbA1c (%)	6.0 ± 1.3	6.3 ± 1.3	6.1 ± 1.2	6.3 ± 1.4	N.S.
Cre (mg/dL)	1.7 ± 2.3	1.1 ± 1.4	1.8 ± 2.4	1.3 ± 1.5	N.S.
Hemodialysis	28 (12.4%)	6 (3.6%)	21 (11.8%)	13 (6.3%)	P<0.05

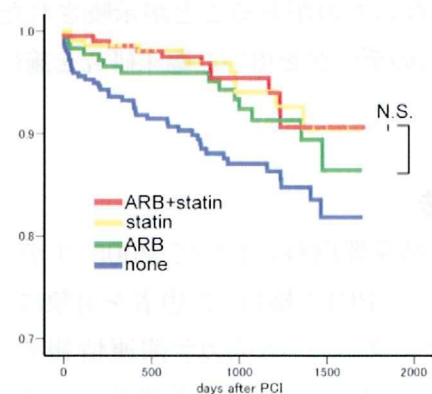
<Kaplan-Meier 曲線>



#2. ARB+statin、ARB+CCB、単剤投与との比較

<患者背景比較>

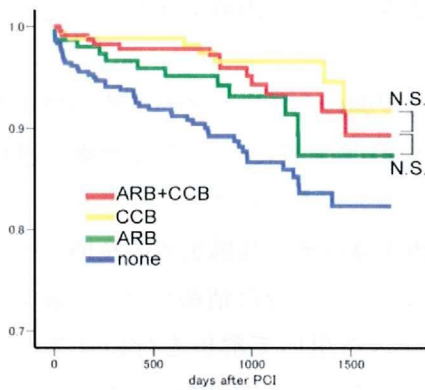
	None n=243	Only ARB n=160	Only statin n=186	ARB + statin n=191	
Age	68.4 ± 9.5	69.1 ± 8.8	66.3 ± 9.5	66.8 ± 9.3	N.S.
Gender/male	194 (79.8%)	124 (77.5%)	144 (77.4%)	135 (70.7%)	N.S.
Smoking	174 (71.6%)	108 (67.5%)	125 (67.2%)	127 (66.5%)	N.S.
Family history	40 (16.5%)	33 (20.6%)	52 (28.0%)	59 (30.9%)	P<0.05
EF (%)	56.2 ± 12.8	56.8 ± 13.0	57.5 ± 11.9	59.3 ± 10.9	N.S.
BP systole (mmHg)	134.1 ± 18.8	138.1 ± 23.1	130.6 ± 18.0	137.2 ± 18.8	N.S.
LDL (mg/dL)	107.3 ± 28.6	101.8 ± 27.6	113.8 ± 34.4	108.2 ± 31.3	N.S.
HbA1c (%)	6.0 ± 1.3	6.1 ± 1.2	6.3 ± 1.3	6.3 ± 1.3	N.S.
Cre (mg/dL)	1.5 ± 2.1	2.1 ± 2.7	1.1 ± 1.2	1.3 ± 1.6	N.S.
Hemodialysis	21 (8.6%)	28 (17.5%)	9 (4.8%)	10 (5.2%)	P<0.05



<患者背景比較>

	None (n=268)	Only ARB (n=126)	Only CCB (n=161)	ARB+CCB (n=225)	
Age	67.5 ± 9.9	67.4 ± 8.9	67.6 ± 9.0	68.1 ± 9.3	N.S.
Gender/ male	211 (78.7%)	98 (77.8%)	127 (78.9%)	161 (71.6%)	N.S.
Smoking	183 (68.3%)	80 (63.5%)	116 (72.0%)	155 (68.9%)	N.S.
Family history	52 (19.4%)	32 (25.4%)	40 (24.8%)	60 (26.7%)	N.S.
EF (%)	56.0 ± 13.1	55.4 ± 12.5	58.2 ± 11.2	59.7 ± 11.5	N.S.
BP systole (mmHG)	132.0 ± 19.3	134.3 ± 19.2	133.6 ± 17.2	139.4 ± 21.6	N.S.
LDL (mg/dL)	111.2 ± 31.5	105.6 ± 31.1	108.8 ± 31.5	105.2 ± 29.1	N.S.
HbA1c (%)	6.1 ± 1.2	6.2 ± 1.4	6.2 ± 1.4	6.2 ± 1.2	N.S.
Cre (mg/dL)	1.4 ± 1.8	1.6 ± 2.3	1.2 ± 1.6	1.7 ± 2.2	N.S.
Hemodialysis	21 (7.8%)	13 (10.3%)	9 (5.6%)	25 (11.1%)	N.S.

<Kaplan-Meier 曲線>



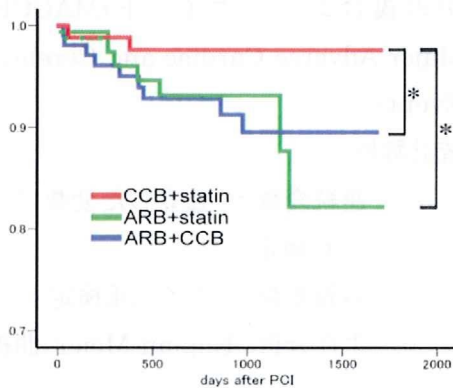
#3. CCB+statin, ARB+statin, CCB+ARB 2

剤併用比較

<患者背景比較>

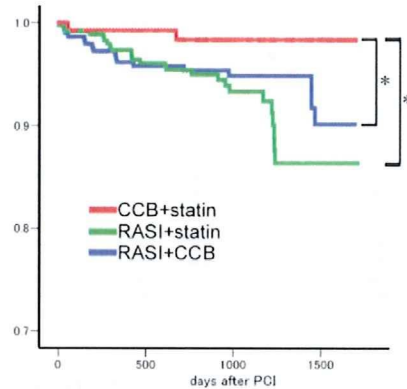
	ARB + CCB n=115	ARB + statin n=85	CCB + statin n=94	
Age	68.7 ± 9.1	65.4 ± 9.2	65.8 ± 8.8	N.S.
Gender/ male	95 (81.9%)	64 (75.3%)	73 (77.7%)	N.S.
Smoking	82 (70.7%)	53 (62.4%)	67 (71.3%)	N.S.
Family history	26 (22.4%)	26 (30.6%)	35 (37.2%)	N.S.
EF (%)	140.1 ± 22.6	133.5 ± 17.2	132.3 ± 17.4	N.S.
BP systole (mmHG)	57.8 ± 12.2	55.7 ± 11.7	58.1 ± 11.0	N.S.
LDL (mg/dL)	104.2 ± 29.2	113.0 ± 31.3	111.4 ± 33.5	N.S.
HbA1c (%)	6.0 ± 1.0	6.3 ± 1.4	6.2 ± 1.5	N.S.
Cre (mg/dL)	2.3 ± 2.8	1.3 ± 1.9	1.2 ± 1.4	N.S.
Hemodialysis	21 (18.1%)	6 (6.4%)	4 (4.7%)	P<0.05

<Kaplan-Meier 曲線>



#4. ARB and/or ACEI=RASI とした場合の 2

剤併用比較

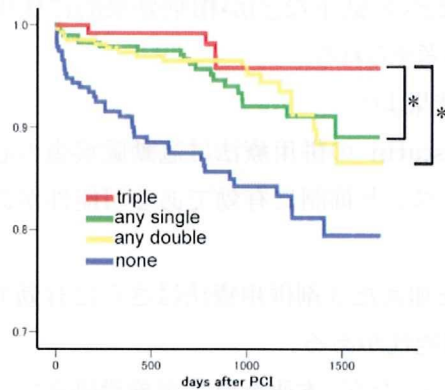


#5. 単剤、2 剤併用、3 剤併用の比較

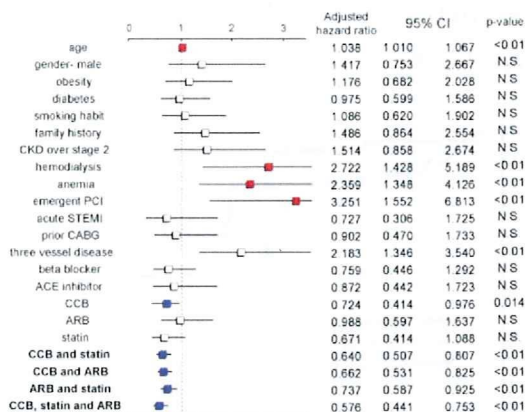
<患者背景比較>

	None n=165	Any single n=241	Any double n=249	Triple n=125	
Age	68.1 ± 9.7	68.0 ± 9.4	67.1 ± 9.2	67.5 ± 9.3	N.S.
Gender/ male	132 (80.0%)	185 (76.8%)	199 (79.9%)	81 (64.8%)	P<0.05
Smoking	116 (70.3%)	163 (67.6%)	170 (68.3%)	85(68.0%)	N.S.
Family history	30 (18.2%)	40 (16.6%)	79 (31.7%)	35 (28.0%)	N.S.
EF (%)	55.4 ± 13.4	56.6 ± 12.5	57.7 ± 11.8	60.9 ± 10.3	N.S.
BP systole (mmHg)	133.7 ± 19.8	132.5 ± 18.8	135.9 ± 20.3	138.8 ± 19.8	N.S.
LDL (mg/dL)	107.8 ± 28.6	108.3 ± 31.8	109.0 ± 31.8	105.7 ± 29.8	N.S.
HbA1c (%)	6.0 ± 1.2	6.2 ± 1.3	6.1 ± 1.3	6.4 ± 1.3	N.S.
Cre (mg/dL)	1.6 ± 2.2	1.3 ± 1.8	1.7 ± 2.2	1.3 ± 1.5	N.S.
Hemodialysis	18 (10.9%)	16 (6.6%)	27 (10.8%)	7 (5.6%)	N.S.

< Kaplan-Meier 曲線>



#6. 多変量解析



[考察・結語]

我々のデータベースを解析した結果、PCI 施行後の患者において CCB、statin 併用療法がよりよいアウトカムと関係していることが分かったが、これは既存の一部の報告と矛盾しない (CAMELOT study のサブグループ解析結果)。

また基礎生物学的なメカニズムとしては、併用することによりそれぞれの薬物がもつ①内皮機能改善作用(アセチルコリンに対する血管径変化の増加、NO 産生増加など)、②炎症抑制作用(局所粥腫でのマクロファージの浸潤の抑制、血中炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α 、MCP-1 など)の低下など)が相乗効果的に作用したことが考えられる。

これらの結果より、

- CCB、statin の併用療法は冠動脈疾患の心血管イベント抑制に有効である可能性がある。
- ARB を加えた 3 剤併用療法はさらに有効である可能性がある。

ことが分かったが、本研究は①単施設研究である、②後ろ向きコホート研究で規模が小さいという限界を有しており、今後は多施設による、さらに規模の大きな観察研究を行い drug effect についても評価する必要がある。

[題名]

PCI 施行後の高齢患者において低 BMI は死亡

を含むエンドポイントにおいてリスク予測因子である

[背景]

- 人口の高齢化に伴い我が国においてもますます多くの高齢患者に PCI が施行されるようになってきている。しかし、非高齢患者と比較して PCI 施行後短期のアウトカムが悪いことは知られている
- スtent・内服薬の改良により、より重症の冠動脈疾患を PCI で治療できるようになった
- このことは侵襲の大きいバイパス術の恩恵を受けにくい高齢患者にとっては治療の選択の幅が広がることを意味する
- しかし、PCI 施行後の高齢患者の長期予後予測因子については十分な情報がなく、我々のデータベースを用いて解析を行いリスク因子を明らかにすることを目的とした

[方法]

- デザイン: 後ろ向き、単施設、コホート観察研究
- データ: カテレポシステム、臨床情報データベースより抽出
- 対象: 2005年1月から2007年12月までの連続 PCI 施行症例 942 例(平均年齢 67.5 \pm 9.9 歳、75 歳未満 699 例、75 歳以上 243 例)
- エンドポイント: 主要脳・心血管イベント: 全死亡+非致死性心筋梗塞+脳卒中の複合エンドポイント (MACCE; Major Adverse Cardiac and Cerebral Event)
- 統計解析
 - 連続変数: 独立した変数による t 検定
 - 名義変数: カイ二乗検定
 - 生存分析: Kaplan-Meier 曲線

による単変量解析(各群の差は Logistic regression analysis を用い検討)

- ・ 多変量解析 : Cox hazard model を使用
- ・ p-value<0.05 をもって有意差ありと判断(*で表示)
- 内服の有無はPCI施行時のものを評価した。

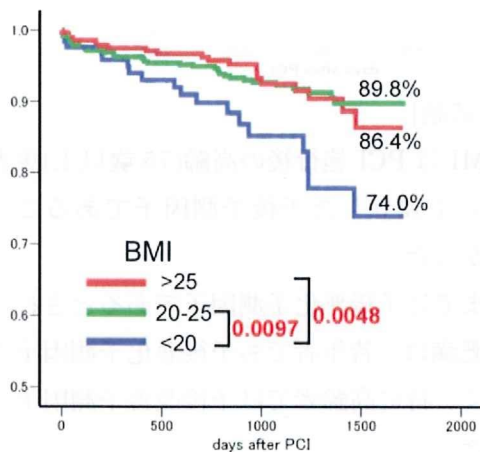
[結果]

<患者背景>

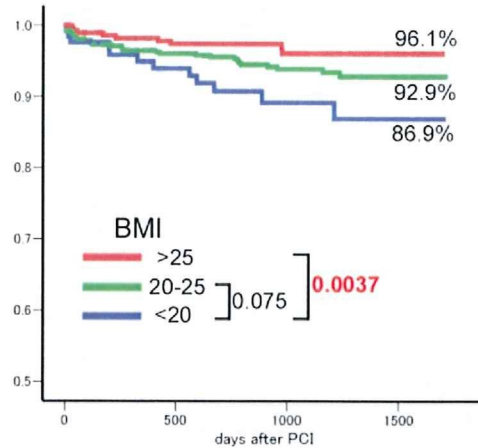
	total, n=912	age<75, n=695	P-value age<75 vs >75	age>75, n=215
Gender/male (n, %)	725 79.6	656 78.4	<0.01	170 79.0
age	67.5 ± 9.9	63.4 ± 8.5	<0.01	78.9 ± 3.2
BMI	23.7 ± 3.7	24.0 ± 3.6	<0.01	22.9 ± 4.8
Hypertension (n, %)	610 66.9	637 91.6	N.S.	223 61.9
Dyslipidemia (n, %)	688 75.4	626 78.1	<0.05	163 67.1
TG (mg/dL)	152.0 ± 74.4	138.8 ± 75.0	<0.01	192.7 ± 81.3
LDL (mg/dL)	107.4 ± 25.6	108.3 ± 28.0	N.S.	104.9 ± 27.5
HDL (mg/dL)	50.4 ± 14.4	50.2 ± 14.7	N.S.	51.2 ± 13.4
DM (n, %)	387 42.4	391 41.6	<0.01	76 35.3
HbA1c (5a)	6.4 ± 1.2	6.2 ± 1.3	<0.01	5.7 ± 1.0
Smoking habits (n, %)	652 69.2	504 72.1	<0.01	149 69.5
Family history (n, %)	220 24.1	175 25.0	<0.01	45 18.5
Chronic kidney disease (p-stage 2) (n, %)	470 49.9	335 48.3	<0.01	135 62.6
Hemodialysis (n, %)	99 10.8	81 11.7	N.S.	18 7.8
Serum creatinine (mg/dL)	1.6 ± 1.0	1.5 ± 1.0	N.S.	1.7 ± 1.4
calculated eGFR (ml/min/1.73m2)	69.7 ± 23.2	61.8 ± 24.0	<0.01	63.8 ± 19.5
Anemia (Hb<16.5 g/dL) (n, %)	173 18.9	116 16.5	p=0.01	59 27.5
Hb (g/dL)	12.7 ± 1.8	13.0 ± 1.9	<0.01	12.1 ± 1.6
emergent PCI (n, %)	152 16.6	119 17.0	N.S.	33 15.3
Old myocardial infarction (n, %)	249 27.3	199 28.6	N.S.	50 23.2
History of CABG (n, %)	105 11.5	80 11.4	N.S.	25 11.6
Three vessel disease (n, %)	251 27.5	222 31.8	N.S.	29 13.5

<Kaplan-Meier 曲線>

脳心血管系複合エンドポイント

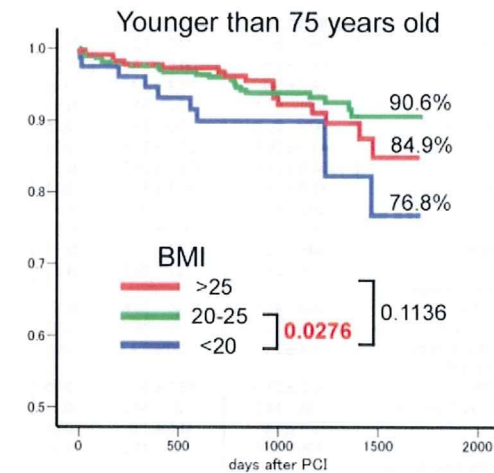


全死亡エンドポイント

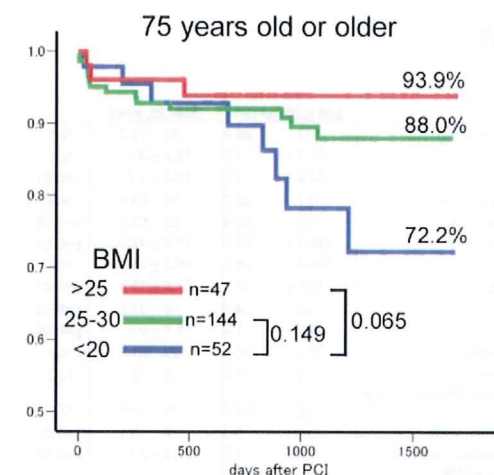


<高齢者(75歳以上)、非高齢者(75歳未満)に層別化したときの Kaplan-Meier 曲線>

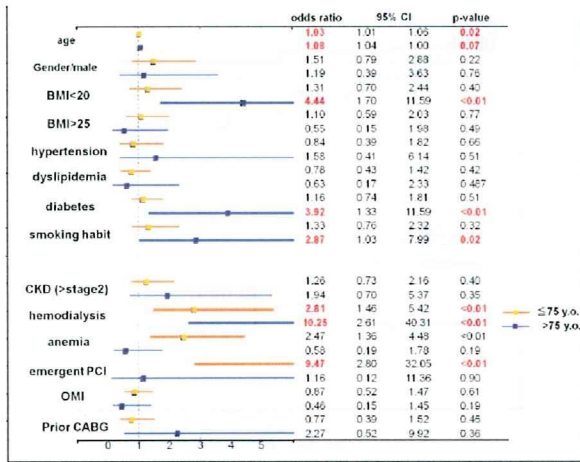
非高齢者



高齢者

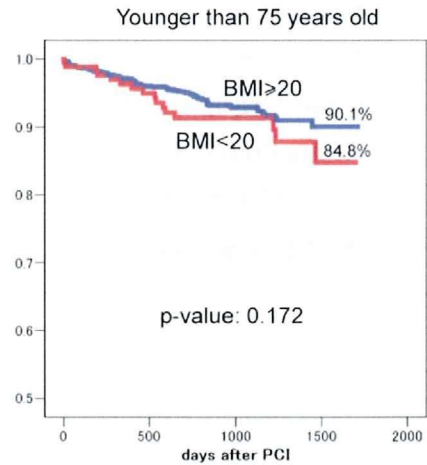


<Cox 回帰解析結果>



<Kaplan-Meier 曲線>

・非高齢者

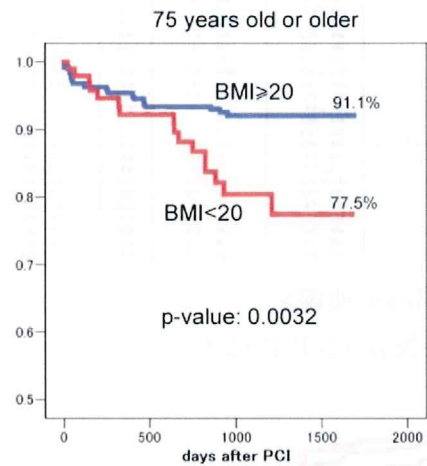


<高齢者・非高齢者別低 BMI、非低 BMI 別患者背景>

・非高齢者

	BMI ≥ 20, n=619	BMI < 20, n=79	N.S.
Gender/male (n, %)	497 80.3	57 72.2	N.S.
age	63.5 ± 8.5	64.6 ± 7.9	N.S.
BMI	24.7 ± 3.1	18.4 ± 1.4	<0.01
Hypertension (n, %)	564 91.1	72 91.1	N.S.
Dislipidemia (n, %)	475 76.7	50 63.3	<0.05
TG (mg/dL)	143.3 ± 76.5	103.1 ± 51.6	<0.01
LDL (mg/dL)	108.8 ± 28.6	104.0 ± 29.7	N.S.
HDL (mg/dL)	49.5 ± 14.2	56.1 ± 17.1	<0.01
DM (n, %)	262 42.3	29 36.7	N.S.
HbA1c (%)	6.2 ± 1.3	6.1 ± 1.3	N.S.
Smoking habits (n, %)	446 72.1	57 72.2	N.S.
Family history (n, %)	154 24.9	21 26.6	N.S.
Chronic kidney disease >stage 2) (n, %)	269 43.5	40 50.6	N.S.
Hemodialysis (n, %)	48 7.8	13 16.5	<0.05
Serum creatinine (mg/dL)	1.4 ± 2.0	2.0 ± 2.4	<0.05
calculated eGFR (ml/min/1.73m2)	62.5 ± 23.0	56.3 ± 30.2	<0.05
Anemia (Hb < 10.5 g/dL) (n, %)	88 14.2	27 34.2	<0.01
Hb (g/dL)	13.1 ± 1.8	11.8 ± 1.5	<0.01
emergent PCI (n, %)	106 17.1	12 15.2	N.S.
Old myocardial infarction (n, %)	165 26.7	24 30.4	N.S.
History of CABG (n, %)	74 12.0	6 7.6	N.S.

・高齢者



・高齢者

	BMI ≥ 20, n=196	BMI < 20, n=47	N.S.
Gender/male (n, %)	137 69.9	33 70.2	N.S.
age	78.3 ± 3.2	79.2 ± 3.4	N.S.
BMI	23.9 ± 3.6	18.3 ± 1.3	p<0.01
Hypertension (n, %)	181 92.3	42 89.4	N.S.
Dislipidemia (n, %)	138 70.4	25 53.2	p<0.05
TG (mg/dL)	118.0 ± 53.0	87.9 ± 47.3	p<0.01
LDL (mg/dL)	104.6 ± 28.5	106.2 ± 25.3	N.S.
HDL (mg/dL)	49.6 ± 12.4	57.9 ± 15.8	p<0.01
DM (n, %)	68 34.7	8 17.0	p<0.05
HbA1c (%)	6.0 ± 1.0	5.6 ± 0.9	p=0.05
Smoking habits (n, %)	119 60.7	29 61.7	N.S.
Family history (n, %)	39 19.9	6 12.8	N.S.
Chronic kidney disease (>stage 2) (n, %)	125 63.8	35 74.5	N.S.
Hemodialysis (n, %)	10 5.1	9 19.1	p<0.01
Serum creatinine (mg/dL)	1.2 ± 1.3	2.0 ± 2.3	p<0.01
calculated eGFR (ml/min/1.73m2)	55.1 ± 17.7	48.5 ± 25.2	p<0.05
Anemia (Hb < 10.5 g/dL) (n, %)	38 19.4	20 42.6	p<0.01
Hb (g/dL)	12.2 ± 1.6	11.4 ± 1.7	p<0.01
emergent PCI (n, %)	33 16.8	10 21.3	N.S.
Old myocardial infarction (n, %)	46 23.5	14 29.8	N.S.
History of CABG (n, %)	23 11.7	2 4.3	N.S.

[考察・結語]

- ・低 BMI は PCI 施行後の高齢(75 歳以上)患者において独立した予後予測因子であることが分かった
- ・これまでに予後悪化予測因子であるとされてきた肥満は、若年者でも予後悪化予測因子ではなく、特に高齢者では予後改善予測因子であった。
- ・このことは obesity paradox と呼ばれ、欧米からも報告されつつある。
- ・高齢者の栄養管理の重要性とともに、高齢者への PCI は合併症などの発症率が高いことが知られており、高齢で BMI 低値症例に対する PCI の適応は、より厳密に検討される必要がある、ことを示唆しているかもしれない。

ただし本研究は①単施設研究である②後ろ向きコホート研究で規模が小さいという限界を有しており、今後は多施設による、さらに規模の大きな観察研究を行い結果を確認する必要がある

D. 考察

これまで構築してきた臨床疫学データベースを用いて臨床研究を行うことができるようになってきた。ただし、単施設、後向きのデータベースであることに伴う限界がある。単施設データであることについては今後共同でデータベース構築を行う施設数を拡大して施設バイアスがなるべく少なくなるようにする。後向き観察研究であるという限界は臨床疫学データベースを用いている以上やむを得ない部分もあるが、データを解析する際には解析方法また得られた解析結果をよく吟味することにより間違った結論にたどり着かないように工夫する必要がある。また、こうした解析で得られた結果に興味深く、臨床的意義も高いものについては前向きの臨床試験の題材として提案できる可能性があり、そうした観点からも臨床疫学データベースの構築およびそのデータ解析には意義があるものと思われる。

また、臨床疫学データベースであるが故に通常の臨床試験では除外基準で参加できないような高齢、低腎機能患者を解析対象に加えることができたことは本研究が有意義であることを示唆する。

E. 結論

これまで構築してきた臨床疫学データベースを用いて新しいテーマで臨床疫学研究を行うことができるようになった。今後はよりバイアスの少ないデータベースを構築し、解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に一括記載

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

第74回日本循環器学会総会(2010/3/5-7、
於国立京都国際会館)

澤城 大悟、他「Lower Body Mass Index Significantly Predicts Higher Mortality and Adverse Events in Elderly Patients after Percutaneous Coronary Intervention」

田中 悌史、他「Combined Therapy of Calcium-channel Blocker and Statin Lead Favorable Prognosis in Patients after Percutaneous Coronary Intervention」

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

CDISC 標準を中心とした臨床試験電子化の現状と今後に関する調査研究

分担研究者 木内貴弘(東京大学医学部附属病院 UMIN センター教授)

分担研究者 石川洋一(国立成育医療研究センター薬剤部副部長)

分担研究者 大津 洋(東京大学医学系研究科 臨床試験データ管理学)

分担研究者 原 量宏(香川大学瀬戸内圏研究センター特任教授/

徳島文理大学理工学部臨床工学科教授)

分担研究者 古川裕之(金沢大学附属病院医療安全管理部准教授)

研究要旨

CDISC 標準を中心とした臨床試験電子化の現状と今後に関する海外調査研究と CDISC 標準による実際の臨床試験データ収集を実施した。CDISC 標準は、利用目的に沿った複数の標準群から構成されており仕様策定の完成度もますます上がってきている。本研究の従来からの調査研究・試験実装等の成果を活用し、臨床試験・疫学研究の現場のデータ入力負担軽減と誤転記解消を目的として、CDISC 標準によるオンライン臨床試験データ入力の運用を開始した。この経験と実績は、将来の国内外の CDISC 標準の本格的普及に多いに役立つものと思われる。

A. 研究目的

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 標準は、米国の製薬会社の臨床開発担当者を中心とする関係者により、治験のためのデータ交換の標準として仕様の策定が進められており、臨床研究のためのデータ交換の国際標準となっている。本研究の目的は、海外を中心とした臨床試験の電子化に関する調査研究等を実施することによって、CDISC 標準の策定状況、臨床研究電子化の現状と今後の動向を把握・考察すること、及び実際に機能実装し、運用することによって日本における臨床研究電子化に役立てることにある。

B. 研究方法

インターネットの WWW やメーリングリスト等を活用して、CDISC 標準、臨床研究電子化に関する資料を収集し、平成21年度に必要な海

外調査先について、調査・検討を実施した。そして、下記海外調査先を訪問・調査し、必要な情報の収集・交換を行った。

1) 平成21年11月9日—13日

CDISC International Interchange (ボルチモア)

2) 平成22年 3月1日—4日 医療情報システム管理会議 (HIMSS:Healthcare Information and Management System Society) (アトランタ)

3) 平成22年 3月 4日— 6日 世界医療情報技術会議 (WoHIT:The World of Health IT) (バルセロナ)

また、本研究費の一部を活用して、UMIN イ

インターネット医学研究データセンターにおいて、CDISC 標準をサポートした実際の臨床試験データ収集を開始した。

C. 結果

1 CDISC 標準の現状と今後の動向

1.1 CDISC International Interchange

CDISC International Interchange では、CDISC 全般にわたって、幅広く発表が行われる。以下、CDISC 標準の各仕様の改訂状況を示す。

a. SDTM

SDTM は昨年度に SDTM v1.2 と SDTM IG v3.1.2 に正式なバージョンアップがなされたばかりであり、本年度においてはバージョンは昨年度と同じでバージョンアップはされていない。

国内では CDSIC Japan User Group (CJUG) の中から SDTM チームを結成し研究班からもメンバーを2名参画させることとなった。この SDTM チームの目的は SDTM v1.2 と SDTM IG v3.1.2 の理解を深めること、そして国内での実装を考えて、CDSIC 本体へ要望事項などを提示する必要があるかを検討するためである。そこで SDTM チームを3分割し、1つめは SDTM v1.2 の翻訳チーム、2つめは SDTM IG v3.1.2 の翻訳チーム、そして3つめは SDTM 実装チームとした。実装チームは SDTM が機能そのものではないことから、国内で申請に SDTM が採用されることを想定して、その利用適用性を検討することとなった。そして実際に模擬試験を設計し、CRF 更新や模擬被験者データ、模擬データも作成した。

b. ODM

昨年度は ODM Vv1.3.1 への改訂が行われ、本年度は ODMv1.3.1 のパブリックコメントが出され、仕様策定作業が継続されている。

c. CDASH

昨年度正式版の CDASH Version1.0 が公開された。本年度はユーザガイドの作成作業中の事であった。

d. PR

昨年度は PR Version1.0 のパブリックコメントが出され、パブリックコメントの収集がなされていたが、その作業が終了し本年度は正式版として PR Version1.0 となった。

e. Healthcare Link の状況

RFD については仕様の策定については昨年度に行われている。RFD による実際の実装や運用には、パイロット研究が引き続き実施されていたが、実用面での進展は見られなかった。

CDISC International Interchange 2009 年の全般のトピックは、1) 新薬申請のための HL7 トランスポートの利用と 2) Health care link であった。以下、詳細を示す。

1) 新薬申請のための HL7 RPS トランスポートファイルの採用

FDA は、公式文書 PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*) IV に、「2013 年に FDA は、HL7 (Version3) の変換形式のみによる申請を受け付ける」と、明記されている。このため、新薬申請に当たっては、2008 年までテスト運用が行われてきた CDISC ODM ではなく、HL7 RPS (Regulated Product Submission) がトランスポートファイルとして利用されることになった。規制当局の FDA では、CDER (Center for Drug Evaluation and Research) / CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) が、CDISC 標準の開発に協力してきた。HL7 RPS は、FDA

が取り扱うすべての規制対象物（動物用医薬品、農薬も含む）を対象として、設計されており、ヒト用の医薬品等に特化した CDISC ODM よりも、FDA 全体の電子申請を考えた場合に有利とされたようである。従って、ここ数年の CDISC においては、2013 年に HL7 RPS の利用を前提に議論が交わされてきた。しかしながら、本年の Meet the FDA のセッションで、フロアから「なぜ、HL7 に合わせないといけないのか？」「すでに CDISC Standards で企業が進んでいるので、新たな規格を使わないといけないのか？」などといった意見が多数出された。これは、日本にいて文書記述ベースでの理解をしていた我々の印象を大きく変えるものであり、米国の製薬企業を中心とした研究を行う立場の人々が、HL7 トランスポートの利用に必ずしも賛意を示していないという実態を認識できた。これに対して、フロアでは議論が行われたが、明確な方向性が示されることなく終了してしまった。

CDISC は、CDASH、SDTM、ADaM 等の変数名、使うコード表、変数の型を決める標準仕様と、ODM、Lab 等の XML という表現でのデータ通信の標準仕様との 2 のタイプの標準仕様を持っている。前者はコンテンツの標準であり、後者はトランスポートの標準である。CDISC と HL7 との連携の議論を行う場合、その連携の対象は HL7 Version 3 が前提であることに注意をする必要がある。広く普及している HL7 Version 2.x ではない。HL7 RPS は、新たなトランスポートとして指定されたが、テスト運用等が実施されているという報告はまだなく、実利用についての実績は未知である。

新薬を申請する製薬会社・規制当局（レビュー）側からすると、情報技術の進歩によって今後の動向が流動的な通信規格の標準化・安定化を待つよりも、変化の少ないと見込まれる変数名・型・コード表といったコンテンツを先に標

準化の方が明らかに効率的である。実際 FDA も明確に eSubmit に対応することを明言しているのは、CDISC/SDTM であり、コンテンツである。こうしたわけで、新薬申請については、CDISC はコンテンツ標準を SDTM で規定し、トランスポートは HL7 RPS に従うこととなった。今後 FDA の対応については、注視していく必要があるだろう。

注) その後、2010 年 2 月に CDISC 側が発表した内容によると、PDUFA IV に記載されている「2013 年に FDA は、HL7 (Version 3) の変換形式のみによる申請を受け付ける」という記述を変更するということであった。このことは、CDISC SDTM (SAS フォーマット) による新薬申請の継続や、CDISC ODM (XML トランスポート) の復活等の可能性を示唆する。

2) Healthcare link への対応

CDISC 標準は、米国での新薬申請のための治験の個別症例データ交換の標準として、当初策定された。その後、医療機関を含めたあらゆる場面での、治験電子化をカバーするようになり、臨床・疫学研究電子化（治験の他に、アカデミックな臨床・疫学研究を含む）の国際標準となった。これによって、従来、製薬会社の臨床データ管理システムや規制当局への電子申請等の場面に CDISC 標準の適用は限定されていたが、医療機関の情報システムとの連携が必要となってきた (Healthcare Link)。

CDISC 標準では、ODM が、医療機関とデータセンター間の EDC のトランスポートとして規定されている。つまり、データセンター側は、インターネット経由、CD-ROM 経由等のメディアの区分なく、医療機関から CDISC ODM でデータを取得すればよい。しかしながら、医療機関側の EDC のクライアント側が、医療機関の電子カルテからデータを取得する方法は、CDISC 標

準が規定する範囲を超えている。CDISC では、自ら Healthcare link の仕様を策定するのではなく、IHE の RFD を推奨することによって、これに代えている。

RFD のしくみを利用したパイロットプロジェクトが4、5件程度テスト運用されている。RFD の特徴を下記にしめす。

(1) データ取得範囲が電子カルテ全般

データ取得範囲として、電子カルテ全般を視野に入れている。しかしながら、電子カルテの内部データ構造は、患者基本情報、検査、処方データを除けば、標準化がなされていないため、自動抽出は困難である。患者基本情報、検査、処方データ以外のデータを電子カルテから抽出しようとするとならば、電子カルテの標準化が必要である。

米国では、医療機関での診療データの共有のために、HL7 CCD (Continuity of Care Document) の利用が医療機関に事実上義務付けられた。CDISC の RFD のパイロットは、HL7 CCD が存在することを前提に、HL7 CCD から自動データ抽出が行われている。

欧州では、EuroRec による EHR の認証が始まっているが、EHR Communication によるデータ交換を想定しており、HL7 CCD の利用は前提となっていない。

(2) XForms 技術の利用

XForms は、まだ応用分野での実務レベルの普及段階ではない(2)。技術的にこなれているとはいえ、当面の安定した実務的運用には向かない。Internet Explorer、Firefox とも、標準でサポートしていない。

1.2 医療情報システム管理学会 (HIMSS)

「Change is everywhere... opportunity is here

transforming healthcare through IT」をテーマに世界最大級のジョージア・ワールド・コンGRESS・センターで開催された。参加者は約3万人、展示も600点以上ではあったが CDISC 関連は3点と少なかった。講演(セッション)も300件以上あった。その中でもキーワードの如くよく聞かれたのは「Meaningful Use」であった。これは2014年までに米国全土に電子カルテを実装するとの政府方針において、政府が示す標準に適合しているという認証(Certification)を受けることを求めている、その認証が無いと助成金が得られないという、一種の「飴と鞭」であり、その目指す目的が「Meaningful Use」ということである。その認証のための標準の1つとしては Health Level Seven (HL7) が策定した標準的な患者要約文書として使われる Continuity of Care Document (CCD) などが含まれている。

このような背景を受けて今後米国を中心に医療の電子化および標準化は急激に進むことが期待され、展示などでも電子カルテに関するものが多かった。中でも患者自身がネットワークを介して自分の診療録を閲覧できるサービスは多くの関心を集めていた。

電子カルテ化が進んだ後に予想される電子化された臨床研究を支援するシステムについての展示も行われていた。上述の CDISC に関連する3展示(後述)については、コンサルテーションとしてのドキュメント作成の支援、EDC 製品の提供というものであった。ただし National Health Information Network (NHIN) という保健省が支援者となって推進しているネットワークを活用した42団体の25種類のデモの中に FDA と CRO の Outcome、電子カルテベンダーの Greenway とブーリングラム・ウーマンズ・ホスピタル間を結んだ副作用情報収集・報告システムの紹介があった。この仕組みの中で、電子カルテ部分では先述の CCD を活用し、FDA

の報告部分は ICH/HL7 の Individual Case Safety Report (ICSR) により報告するというものであった。しかしこれらはいくまでパイロットとしての試みであって、本稼働をしているわけではない。

今回の HIMSS では海外からの参加者向けに特別企画として病院見学もあり、Emory University Orthopedics & Spine Hospital を1時間ほど訪問した。当院は病床数140床で、電子化は2005年以降に着手し、2007年にCPOE (Computerized physician order Entry) システムを開始し、2009年に電子カルテが稼働している。系列4病院およびクリニック間をネットワークで結び、HL7などの標準を採用しているということであったが、大学病院ではあっても臨床研究を支援するシステムとしてはまだ検討中とのことであった。病室には患者用電子カルテも壁掛けモニターで存在していた。

今回の HIMSS における CDISC 関連の3件の展示を説明する。

- 1) SAIC : GCP に準拠したドキュメンテーションの支援。副社長は元 CDISC のボードメンバーである。
- 2) Nextrial : EDC 製品等を提供。Lab データなどは CDISC Lab で出すことも可能。
- 3) FDA と Outcome と電子カルテ (BWH, Greenway) を結んだデモ : Interoperability Showcase の一画で NHIN に含まれる活動である。NHIN は The Office of the National Coordinator for Health IT (ONC) & Federal Health Architecture がスポンサー (\$64.3 Million=約60億円強) で米国全土の相互運用性を可能とするネットワークとのことである。

1.3 世界医療情報技術会議 (WoHIT)

CDSIC 関連の情報では Electronical Health Records/Clinical Reserch (EHRCR) が被験者デ

ータの収集と管理を第一にしているとのことであった。また EHRCR では CDISC 標準の SDTM と CDASH が参照されていて、その理由としては CDSIC 標準がグローバルに認知されているからとの事である。

また CDISC 関連では無いがスペインのアンダルシア地方では Receta XXI という患者が医療機関で診療後、調剤薬局にて患者自身が ID カードを薬局に提示することによって薬をもらえらるという e-Prescription (電子処方箋) がほぼ全域に導入されているとの発表があった。

1.4 全体の動向と電子カルテとの連携

CDISC 標準は、仕様の策定が進み、CDISC 標準群 (ADaM, CDASH, LAB, ODM, SDTM, SEND, PR など) も全て正式版が出揃った。また米国の規制当局である FDA が申請フォーマットである SDTM の最新バージョンである SDTM3.1.2 での申請を受け入れる事となった。今後は仕様のバージョンアップもさることながら実際に使用し運用し、業務に役立ててゆくことが考えられる。

CDISC の組織はグローバル化が進み本年度は CDISC China も活動を開始している。

電子カルテとの連携は昨年度同様 RFD との技術手法を推奨している。RFD を採用したパイロットプロジェクトの活動は、HL7 CCD を前提として実施されているが、昨年度から大きな進展はない。

2 医学研究支援システムでの CDSIC 標準運用開始

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) では2000年よりインターネット医学研究データセンター (INDICE=Internet Data Center for Clinical Research) を設置し、アカデミック

な臨床研究データ収集用のソフトウェアパッケージを開発し 140 以上の臨床研究を運用してきた。全ての運用プロジェクトの症例収集総数は 90 万例を超えている。しかしながら、従来、臨床研究データの inputs は Web ブラウザを介して行われており、既に病院情報システム・電子カルテに入力済みのデータについても、医師等が Web ブラウザから手動で再度入力していた。このため UMIN では CDISC 標準を用いて、病院情報システム・電子カルテに格納済みのデータを取得して、医師が確認の上、UMIN INDICE にデータをアップロードすることができないかについて、調査、研究、実装を続けてきた。

本研究の前年度の研究内容としてサーバー側 (UMIN INDICE 側) に CDISC 標準でのデータ交換機能の試験実装を行っている。本年度は医療機関にて現在稼働中の病院情報システム・電子カルテより CDISC 標準形式を採用して電子化臨床研究データを収集し実際の臨床研究を開始した。本年度の研究成果は昨年度の試験実装成果を更に進め実際の臨床研究で実用可能なレベルでのサーバー側 (UMIN INDICE 側) への CDSIC 標準機能の実装と医療機関から電子的に送付されたデータの取り込みを行っている。なおこの臨床研究において医療機関側の病院情報システムと連携した CDISC 標準対応の臨床研究データ出力システム (クライアント側) の実装作業は医療機関側が行った。

臨床研究の詳細は下記の通りである。

- 1) 協力医療機関：福島県立医科大学附属病院
- 2) 研究題名：乳癌の術前化学療法における高用量トレミフェン上乗せ効果の検討
- 3) 研究代表者：竹之下 誠一 (福島県立医科大学附属病院院長)
- 4) 研究担当者：大竹 徹 (福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター)

5) 予定症例数：20 例

6) 参加施設数：7 施設 (福島県立医科大学附属病院以外は、Web による症例報告書入力)

7) 研究開始日：平成 21 年 11 月 9 日

3 香川大学瀬戸内圏研究センターでの電子カルテよりのデータを EDC へ取り込み実験

香川大学瀬戸内圏研究センターでも電子カルテのデータを CDSIC に変換して EDC へ送る実装実験が行われた。

模擬研究名は「本態性高血圧症に対する AKP001 の第Ⅲ相二重盲検比較試験」であり、この実験の結論は「医師の情報入力機会を考慮すると電子カルテからの治験情報入力は現実的と言える状況になりつつある」となっている。

D. 考察

1 CDISC 標準の現状と今後について

現状は仕様の策定が更に進み、正式版が出揃った。機能的にも充実してきている。今後は活動が仕様策定に加えて、実務運用に比重がシフトしてゆくと期待される。日本は、本研究の成果により、この点で世界に先行することができた。病院情報システム上のデータの再利用によって、現場の医師等の再入力の労力負担軽減、転記ミス低減による臨床研究データの精度向上など具体的なメリットが享受できる。

2 医学研究支援システムでの CDISC 標準運用開始について

国内最大のインターネット臨床研究データセンターである UMIN が CDISC 標準によるデータ収集機能を通常サービスとして提供することによって CDSIC 標準を利活用したアカデミックな臨床研究が実際に実施可能となった。Web ベースのシステムと異なり、既に病院情報システム上で電子化されている検査データ、医

薬品処方データが病院情報システムから自動入力されるために、これらのデータの手動による再入力の必要が無くなる。これによって100万例、200万例といった超大規模症例データベースが相対的に安価に簡便に作成可能になることが期待される。また、病名、性別、年齢、検査データ、医薬品処方データ等の既に病院情報システム上に電子化されて存在しているデータに限定すればデータの自動収集も可能となる。これによって、臨床研究（特に大規模なもの）が飛躍的に推進されるとともに、既存の病院情報システム上に有るデータの利活用が進むと予想される。そして日本における臨床研究電子化のための商用製品の開発・運用、更には日本における治験の電子化を大きく推進すると予想される。

E. 結論

1) CDISC 標準の策定は、全ての標準群に正式版が制定された。今後もアップデートの作業は継続して行われてゆく。

3) CDSIC 標準の実務運用開始については、日本が先行した。実際のサービスでの運用による経験とノウハウの蓄積は、CDISC 標準の今後の実装上非常に有益である。標準化進展によって、臨床試験・疫学研究、治験の電子化と合理化が進展すると思われる。

F. 文献

(1) 木内貴弘、大津洋. CDISC 標準の現状と今後及び臨床研究データ管理・統計解析への影響. 臨床研究・生物統計研究会誌 28 (1) :39, 2009

(2) W3C, The Forms Working Group homepage (<http://www.w3.org/MarkUp/Forms/>), 2010

G. 研究発表

Kiuchi T. Implementation and operation of CDISC ODM-based EDC by UMIN. DIA 13th Annual Workshop in Japan for Clinical Data Management, Tokyo, 2010.

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

分担研究報告書

Health Level Seven (HL7)と Clinical Data Interchange Standards Consortium
(CDISC)標準との関連について

分担研究者 東京大学大学院医学系研究科臨床疫学システム講座准教授 小出 大介

研究要旨

国の「新たな治験活性化5カ年計画」にも記載されたように、HL7とCDISCの標準仕様は注目すべきものであるため、本研究はHL7とCDISCの関連について調査した。

まずHL7は、1987年に設立されたヘルスケア分野の非営利な標準開発団体(SDO)である。そして欧米の電子カルテ化の国策とも結びつき、政府機関にとってはHL7の利用は必須となっている。またHL7、ISO、CENの間でJICが2007年に締結されている。なおHL7においてCDISCの議論はRCRIMでなされている。

一方、CDISCは臨床試験データ及びメタデータの電子的な取得、交換、申請、アーカイブを支援する世界的な業界標準の開発することを目的として1997年に活動を開始した。そしてCDISCとHL7は2001年に提携が始まった。またCDISCも2009年にJICに加盟した。

2009年度においてCDISCからHL7に提出された標準としては、「Study Design」「Study Participation」「Subject Data」であり、これらは最終的にHL7にて承認された。このようにCDISC標準群がそのままHL7へ標準として提出されるのではなく、HL7のミッションに沿った形式で検討されていた。また新規標準規格の開発としてBRIDGが検討され、次年度にはJICにCDISCとして初めて申請されることとなった。

これらの標準化プロセスにおいてCDISCがHL7のスタイルに合わせる形となっているが、CDISC側もHL7の議論の中心にCDISCのメンバーを投入し、またJICにも加わることでCDISCは自らの立場を強める動きに出ている。またBRIDGが正式にJICで標準と認定されれば、さらにCDISCによる標準化は加速されるものと思われる。これまで日本はHL7におけるCDISCの議論に殆ど参加しておらず、その流れに取り残されており、早急に情報収集および国内の実装を想定したテストなどを基に、日本の要件をHL7やJICの投票時に提示するなどしていく必要があると思われる。

A. 研究目的

1998年の新GCP完全施行以降、国内の治験の届け出件数が落ち込み、文部科学省と厚生労働

省が2003年に「全国治験活性化3カ年計画」、そして引き続き2007年には「新たな治験活性化5カ年計画」を発表している。その「新たな治験活性化

化5カ年計画」内の4章の(4)において「症例の集積性を高める等によるモニタリングの向上」として「例えば、CDISCに準拠した標準仕様によるEDCとHL7に準拠した標準仕様による電子カルテのデータ交換がおこなわれるようなシステムの標準化等」と記載されている。CDISCもHL7も国際的な標準開発団体(Standard Development Organization(SDO))ではあるが、両者の関連についてはあまり国内では知られてはいない。本研究課題の「疾患別患者背景及び処方・診療実態データベースの構築」においても、電子カルテ分野の標準化(HL7)と臨床試験のデータ運用の標準化(CDISC)との関連性を踏まえることは重要であると思われる。そこで両者の歴史的背景、および2009年度には実際にHL7におけるCDISCの討議に著者が参画することでHL7とCDISCの関連について調査したので、今後の動向も含めて報告する。

B. 研究方法

著者は日本HL7協会が1998年に設立された間もない頃より会員であり、またCDISCについてもJapan CDISC Group(JCG)が2003年に設立された翌年からその会合等に参加している。それら会合の資料およびインターネットのWWWやメーリングリスト等を活用して、HL7およびCDISCの歴史的背景とこれまでの活動についてまとめる。さらに2009年度には実際にHL7におけるCDISCの討議に参画することで、さらなる資料の収集および情報交換にて調査した。

C. 結果

1 HL7とCDISCの歴史的背景について

1.1 HL7のこれまでの経緯

HL7は、米国において1987年に設立されたヘルスケア分野の非営利(NPO)なSDOである。1994年には米国の国家標準機構(American National Standard Institute(ANSI))の公認団体となり、HL7

で標準と決まったものは、同時にANSIの標準となった。その後、各国がHL7の国際支部を設立し、先述のように1998年に日本HL7協会が設立されている。2009年現在、会員は55カ国から2300人以上となっている。HL7の設立目的は、「特定の部門やシステムに特化することなく、施設間・システム間での臨床情報や管理情報を扱うために、ヘルスケア領域でのデータ交換の標準を作成すること」である。さらに端的に記すならば、「電子化ヘルスケア情報の包括的枠組みに関する標準」を推し進める団体である。名称の由来も国際的なSDOであるInternational Standard Organization(ISO)のOpen System Interconnection(OSI)7層モデルの最上位(7層目)に位置するアプリケーション層に関する標準を取り決めるということからHealth Level Seven(HL7)となった。HL7における標準の策定については民主的な投票を採用しており、誰でも参加できる。また反対票を投じた者については、徹底的に議論され改善されることになっている。

HL7のメッセージングを作成する標準としてはVersion 2.xやVersion 3等とよばれる様式があり、Version 3はさらに最近のオブジェクト指向のシステム開発の主流となっているUnified Modeling Language(UML)に則り、ヘルスケア領域を包括するReference Information Model(RIM)をまず設定し、このRIMベースで開発を行っている。なおこのRIMについては2006年にISOで標準としての承認を得ている。またこのVersion 3をベースにした電子カルテ等の文書保存のための標準としてClinical Document Architecture(CDA)や、さらにこのCDAを用いて患者が医療機関を移る際、紹介状等に盛り込む情報としてCCD(Continuity of Care Document)が標準として開発されている。

米国では2014年までに電子カルテ化を実現すると政府が約束をし、それに向けた助成などを受けるためには適用すべき標準を採用している必要がある。その適用すべき標準の中にHL7 Version

2.3 や 2.5、CCD などが含まれている。特に政府機関(HHS や、その傘下の FDA 等)については、電子的なメッセージングに HL7 を使うことが必須となっている。また英国やカナダでも政府の保健情報化政策で HL7 が採択されている。そのため、日米 EU の医薬規制ハーモナイゼーション(ICH)内の電子化についても HL7 規格を用いる変更がなされているところである。

保健医療分野の世界的な SDO としては先述の ISO に Technical Committee (TC)215、欧州では CEN(The European Committee for Standardization)の TC251 もある。そこでこれら ISO、CEN、HL7 の間で、標準化に向けた活動のギャップやオーバーラップや衝突を回避するために Joint Initiative Committee (JIC)が 2007 年に締結され、これら 3SDO 内のいずれかで標準として承認されたものは他の SDO でも迅速に標準として承認する仕組みが作られている。この JIC の活動内で、現在医薬品等の個別症例安全性報告や医薬品辞書等が検討されている。

HL7 の団体の中でワーキンググループ(WG)は現在 57 ある。その中で CDISC など臨床試験領域について検討しているのは RCRIM (Regulated Clinical Research Information Management)の WG である。RCRIM のミッション・エリアとしては、大きくわけて Regulated Products と Regulated Studies とある。その Regulated Studies 以下のさらに Clinical Study Data の配下が CDISC と関連の強い領域である。この HL7 RCRIM のミッション・エリアを図示すると図 1 のようになる。

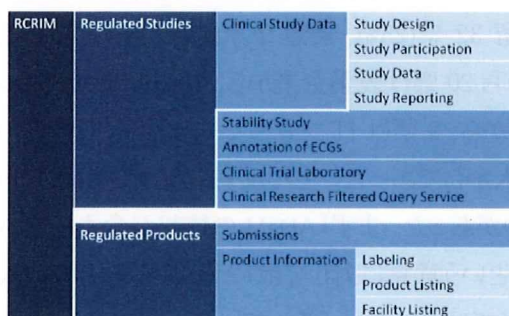


図1.HL7 RCRIMのミッション・エリア

1.2 CDISC の経緯

CDISC は、「医薬品・バイオ医薬品開発における臨床試験データ及びメタデータの電子的な取得、交換、申請、アーカイブを支援する世界的な業界標準の開発に取り組む」ことを目的として、1997 年に自発的なグループとして米国で活動が始まった。そして 2000 年に NPO として正式に設立された。現在、200 以上のコーポレートスポンサーおよびメンバーがいる。HL7 との提携は 2001 年から始まっている。その後、2002 年に欧州のグループ(E3C: European CDISC Group)、2003 年に日本グループ(JCG: Japan CDISC Group)、2008 年に中国グループが発足している。CDISC の使命は、「医学研究及びヘルスケア関連領域の改善のために、情報システムの相互運用性を可能にするプラットフォームに依存しないグローバルレベルのデータ標準を開発・サポートすること」である。

従って CDISC は SDO であり、その標準群としては、ADaM、CDASH、LAB、ODM、SDTM、SEND、PR 等が作られている。

米国の規制当局である FDA が新薬の電子申請で、CDISC の SDTM によって提出することを認めるガイダンスを 2004 年に発表している。

他の SDO との関連において、CDISC も 2009 年に先述の JIC に加盟したが、CDISC 標準群の中から JIC に提出された標準規格はまだない。

2 本年度の HL7 における CDISC の成果

2.1 ミーティングの開催

2009 年度は以下のように 3 回のミーティングが持たれた。

- ・京都会議:2009 年 5 月 10~15 日
- ・アトランタ会議:2009 年 9 月 20~25 日
- ・フェニックス会議:2010 年 1 月 17~22 日

会期としては 5~6 日あるが、HL7 RCRIM 内で CDISC について議論されるのは総計 1 日~1 日半だけであった。なお、アトランタ会議にて、

CDISC の President が HL7 の Board(幹部)の 7 人のメンバーの 1 人に当選し、またフェニックス会議で、RCRIM の 4 人いる Co-chair のうち 2 人が CDISC のコアメンバーで占めることとなった。

今年度、CDISC から HL7 に標準化への投票として提出されたのは以下の3つである。なおこれらの標準規格については、HL7 の投票サイトから入手可能である (<http://www.hl7.org/ctl.cfm?action=ballots.home>)。

- Study Design, Release 1
- Study Participation, Release 1
- Subject Data, Release 1

これら3つの標準規格は京都会議で投票にかけられたが議論を尽くしきれず、アトランタ会議に投票は持ち越され、最終的にはフェニックス会議で全て承認された。

2.2 Study Design, Release 1 について

まず Study Design, Release 1 の概要を記すと、臨床試験の場合では、シングルアーム、クロスオーバーデザイン、中間解析、プロトコルの変更なども考慮され、また観察研究にも対応する等、様々な Study Design 上の Storyboards が検討され、それらを基にモデル化されている。

そして Study Design, Release 1 について投票した結果では、賛成 60 票(51%)、反対 18 票(15%)、保留 32 票(27%)、棄権 8 票(7%)であった。反対票のうち 9 票は製薬企業から、7 票は IT コンサルタントから、2 票は IT プロバイダーからであった。主な反対意見としては、「クラスネームの変更を求めるもの」、「Observation criteria を time point event に変更すること」、「Study Action Plan 7.4.1.についてさらに明確な説明が必要」ということであった。これらについては、全て対応することとなった。しかし「スクリーニングにおける失敗のプロセスも含めるべきではないか」とする意見については Study Design の範疇ではないということで解決した。

2.3 Study Participation, Release 1 について

次に Study Participation, Release 1 であるが、まず概要を説明すると、これは被験者の情報をやり取りする際に用いられる標準規格である。ただし、この Study Participation の標準規格の中には被験者情報のみならず、医療機関や IRB に関する情報も含まれる。

そして Study Participation, Release 1 に関して投票した結果では、賛成 64 票(55%)、反対 13 票(11%)、保留 32 票(27%)、棄権 8 票(7%)であった。反対票のうち 10 票は製薬企業から、2 票は IT コンサルタントから、1 票は IT プロバイダーからであった。主な反対意見としては、「具体的なデモグラフィックデータは、Subject Data へ移すべきではないか」や、「クラスネームで Access を part に変更することになっていたが、依然と Access である」といったことなどがあり、これらについては修正がなされた上で承認された。

2.4 Subject Data, Release 1 について

最後に Subject Data, Release 1 についてであるが、これは具体的な被験者データの提示についての標準規格で、CDISC の SDTM や ADaM 等を反映したものである。そして Storyboards では盲検下での対応や、GCP などの査察への対応、副作用報告や CRF の値の変更なども検討されている。

そして Subject Data, Release 1 について投票した結果では、賛成 54 票(43%)、反対 31 票(25%)、保留 32 票(25%)、棄権 9 票(7%)であった。反対票のうち 20 票は製薬企業から、8 票は IT コンサルタントから、2 票は IT プロバイダーから、1 票は一般個人からであった。主な反対意見としては以下のものがあつた。まず「ADaM の情報が含まれていない」という意見に対しては「ADaM そのものが入るわけではないこと」、そして「コモン ID が何であるかわからない」という意見に対してはコモンという

名称が削除され、「監査証跡も必要」という意見には導入ガイドで対応するとの返答で了承された。

2.5 新規標準規格の開発

新規の標準規格としては The Biomedical Research Integrated Domain Group Model (BRIDG) 3.0 が検討された。BRIDG の資料については以下の米国 National Cancer Institute (NCI) のサイトから入手できる (https://gforge.nci.nih.gov/frs/?group_id=342)

BRIDG とは、生物医学領域のプロトコルに則って実施される研究の意味的なドメインを検討するためのモデルである。このモデルも UML に基づくものであり、HL7 の RIM にも対応されるものである。この BRIDG を用いる意図は、HL7 の RIM ベースのモデルに置き換わるものではないとされている。いわば BRIDG の要件を既存の HL7 モデルと統合するための出発点として位置づけるとされている。

この BRIDG は 2007 年に 1.0 がリリースされ、SDTM を取り込んだり、有害事象や Clinical Trial Registry に対応すべく、改良が重ねられてきた。一昨年の 2.0 のリリースでは、先の CDISC HL7 Message Study Design および CDISC HL7 Message Study Participation への対応がなされた。しかし旧版では、極めて抽象的であること、広いスコープが利用者の負担となっていること、開発者にとって HL7 RIM へ対応付けることが困難であること、モデル内の異なる領域においてばらつきがあるなどの問題点があり、これらを改善するため 2009 年度は 3.0 のリリースに向けて活動を行った。

新版に向けてのアプローチとしては、HL7 RIM ベースモデルから UML に親和性のあるドメインへと分離すること、および UML モデルをサブドメインに分割することであり、これらを俯瞰すると、層 (Layer) 構造をとることになった (図 2)。そしてリリース 3.0 が 2009 年 10 月に発表され、その後属性

など微細な修正がくわえられ、2010 年 2 月に 3.0.1 がリリースされることになった。

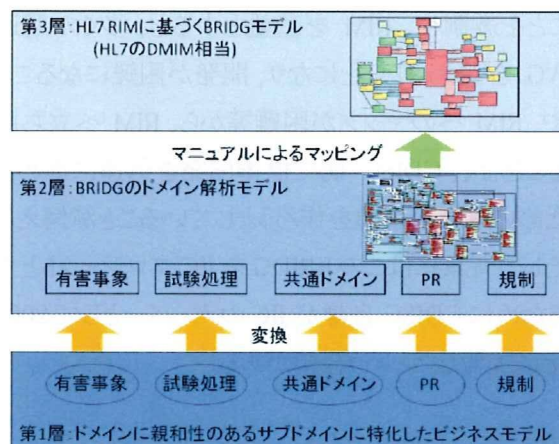


図2. BRIDG 3.0の俯瞰図

D. 考察

1. 標準化のプロセスから

ODM、SDTM など CDISC 標準群がそのまま HL7 RCRIM で標準になりうるか議論されるのではなく、「Study Design」、「Study Participation」、「Study Data」といった RCRIM のミッション・エリアにあわせた形として改めて提示され、内容も Storyboards に基づくオブジェクト指向のデザインで作られていた。これは HL7 側が全保健医療分野を網羅し、国政とも結びつきが強いことから CDISC 側が HL7 側の様式に合わさざるをえない状況を示していると思われる。

また「Study Design」、「Study Participation」、「Study Data」の投票において、製薬企業から反対意見が多かったことから、現場サイドの慎重な考えが表わされていると思われる。しかしそのような状況の中でも最終的に HL7 RCRIM において標準として承認を得たことから、CDISC 側の強い姿勢がみられる。

さらに 2009 年度において CDISC から提出された BRIDG が HL7 RCRIM で開発の検討がなされた。BRIDGを導入する意図として、CDISC 側は「これまで HL7 が RIM を基盤として開発を進めてきた

モデルを置き換えるものではない」と説明している。しかしこれまで「Study Design」、「Study Participation」、「Study Data」などで経験してきたことを教訓に、RIM を基盤とすると、多くの関連WG を巻き込むことになり、開発が困難になることや、RIM へのマップが困難等から、RIM へ立ち戻ることなく、CDISC 側で標準開発を迅速に進めるための新たな基盤を作ろうとしていることが伺える。そして背景にはこのBRIDGをJICプロジェクトとするためにCDISC自身がJICのメンバーとして2009年に加盟したという経緯がある。

2. 展望

HL7 RCRIM で CDISC の議論が少ないのは、元々RCRIMの方が歴史が古く、CDISCが後から参加したこと、またRCRIM内で次期eCTD (electronic Common Technical Document)と位置づけられているRPS(Regulated Product Submission)やCPM (Common Product Model)など議論すべき課題が多いためでもある。しかし昨年CDISCのpresidentがHL7のBoardメンバーになったこと、そしてRCRIMの4人のCo-Chairの内、半分の2名がCDISCのメンバーが占めることとなったことから、今後CDISCの発言権は強まることと思われる。

2009年度に検討されたBRIDGについては、2010年にはJICプロジェクトとしてISOなどでも標準化に向けた投票が始まると予想される。従ってこのBRIDGがCDISCにとって初めてのJICプロジェクトとなる。JICの投票としては、Committee Draft、Draft International Standard、Final Standardを経るため、2~3年を要すると思われるが、BRIDGが可決した後は、このBRIDGを基盤として、さらにCDISCの標準化活動が加速されるものと思われる。

3. 国内の対応について

HL7 RCRIM や CDISC の議論に直接参画して

いる日本人は極めて少ない。ただ日本でも HL7 Version2.x や CDA については、医療機関において少しずつ導入は始まっているが、製薬企業などでの実装は殆どない。海外での議論や電話会議に参加することは時差の問題もあり、日本人にとって困難であるが、メーリングリストや Web サイトを確認することは、この分野に関連するものにとって必要と思われる。世界の医薬品のマーケットの約半分を米国が占めており、グローバルな製薬企業としては、国内外に関わらず当然として対応が求められるところであろう。さらに国際共同治験などが広がりつつある現代では、日本国内の政府や医療機関としても対応が必要になることもあると考えられる。その時点になって慌てることなく、情報収集に努め、国内において実装のテスト等を執り行い、そこで問題に上がった点は、HL7 や JIC の投票の際に意見としてあげるなどしていかなければ、日本は取り残される危険性があると心配される。

E. 結論

本研究ではHL7とCDISCの関連について調査した。その結果、HL7は、1987年に設立され、CDISCは1997年に活動を開始し、両者の提携は2001年に始まった。HL7は欧米の電子カルテ化の国策とも結びつき、議論はHL7主体として動いていた。しかし2007年にHL7、ISO、CENの間で結ばれたJICにCDISCも2009年に加盟し、またHL7の中心にもCDISCのメンバーが加わる等、CDISCの立場は強まりつつある。2009年度において、CDISCから提示された「Study Design」「Study Participation」「Subject Data」の3つの標準がHL7にて承認された。今後CDISCから生物医学領域のプロトコルに則って実施される研究を網羅するモデルであるBRIDGがJICに初めて投票にかけられる予定となっている。

これらグローバルな動向に対して、日本は無関係ではいられないことが予想され、今後の実装に向けたテスト等を踏まえて、HL7 や JIC の投票