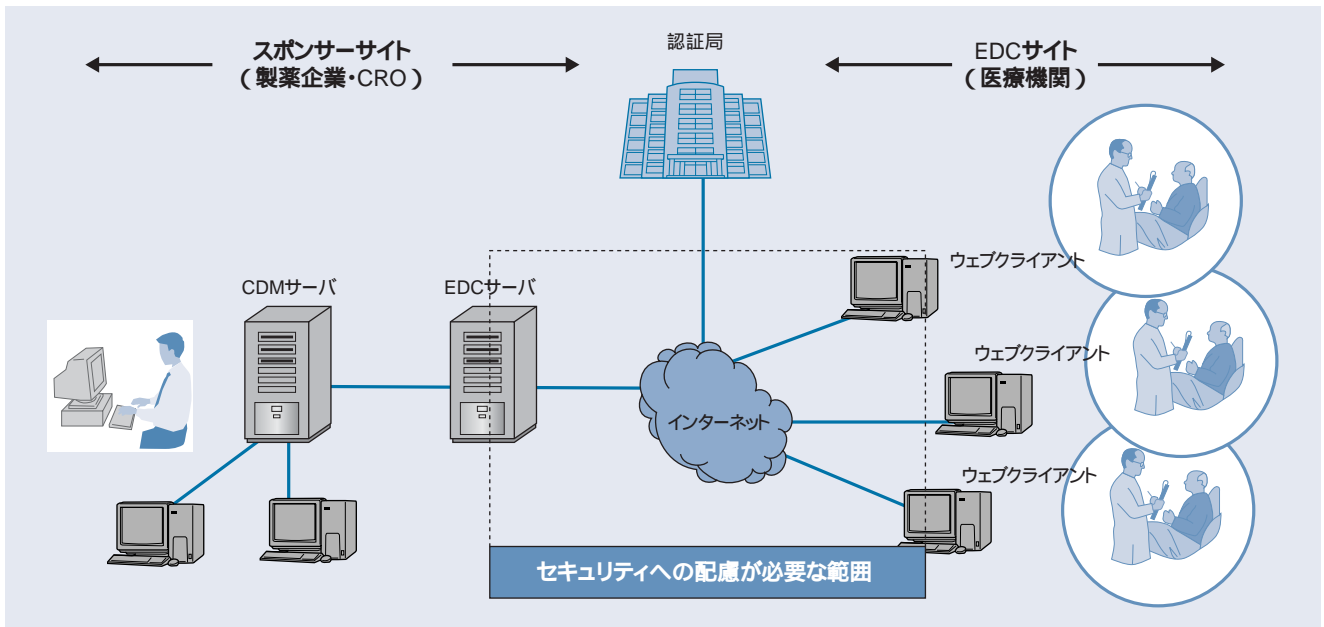


# 臨床開発におけるEDCシステムとデジタル署名の適用

## Application of Digital Signatures to Electronic Data Capture System in Clinical Studies

松本 耕治 Kōji Matsumoto      岡本 有夫 Ario Okamoto  
 村上 憲之 Noriyuki Murakami      小島 淳一 Jun'ichi Kojima



注：略語説明 CRQ(Contract Research Organization), CDM(Clinical Data Management), EDC(Electronic Data Capture)

### EDCシステムの概略構成

EDCシステムは、医療機関の医師がネットワークを経由して、遠隔で臨床試験の症例データを直接入力、修正できる仕組みである。コストを抑えるためにインターネットを利用する場合には、セキュリティへの十分な配慮が必要である。

臨床開発を取り巻く環境は年々厳しくなり、研究開発費の負担を軽減することが経営課題となっている。業界のレギュレーションを順守し、かつ、臨床開発費の削減、スピードアップなどの課題を解決していくためには、業務プロセスの改善や人材育成のほか、ITの有効活用が重要なポイントとなってくる。

日立製作所は、そのために、ITを有効活用して、業界のレギュレーションに対応した臨床開発分野向け

パッケージとして症例データ マネジメント システム “HITCANDIS/DM”を開発し、臨床開発業務のスピードアップとコスト削減の実現手段として期待の高いEDCシステムを提供している。このシステムでは、医療機関などの施設から直接インターネットを介して症例データを収集することから、セキュリティの確保が課題となる。このため、PKI(Public Key Infrastructure)を利用したデジタル署名を適用した。

## 1 はじめに

医薬品製造業を取り巻く環境は、薬価引き下げによる国内市場の停滞、新薬開発に掛かる研究開発費の増大化、外資系企業参入による競争激化など、年々厳しくなっており、臨床開発部門では、臨床開発費負担の軽減が経営課題と

なっている。そのために、企業規模を追求したM&A(Merger and Acquisition: 合併・買収)や、臨床開発プロセスの見直し、効率化に向けた取り組みが急務になっている。

一方、医薬品の副作用などによる人への倫理面、安全面の強化から、業界でのレギュレーションが強化されており、これらのレギュレーションを順守しつつ、臨床開発費の削減、スピードアップなどの課題を解決していくことが求められている。

その解決手段として、業務プロセスの改善や人材育成のほか、IT (Information Technology) の有効活用が重要なポイントとなっている。

ここでは、臨床開発業務のスピードアップとコスト削減の実現手段として期待の高いEDC (Electronic Data Capture : 電子データ取り込みシステム) と、日立製作所が提供する症例データマネジメントシステム“HITCANDIS/DM (ヒットキャンディス/ディーエム)”での適用事例、およびこのシステムのセキュリティの確保に必要なとなるPKI (Public Key Infrastructure : 公開かぎ暗号基盤) を利用したデジタル署名について述べる。

## 2 医薬品開発における電子化動向

従来、医薬品の承認申請書類・データの提出は紙を原本として行われてきた。しかし、近年のコンピュータの普及に伴い、記録を電子的に作成することが一般的になり、電子記録での作成・提出へのニーズが高まった。

そのため、国内法規制「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号～平成15年 厚生労働省令第106号)」および「臨床試験のための統計的原則」について(平成10年11月30日 医薬審第1047号)においても電子化が認められている。

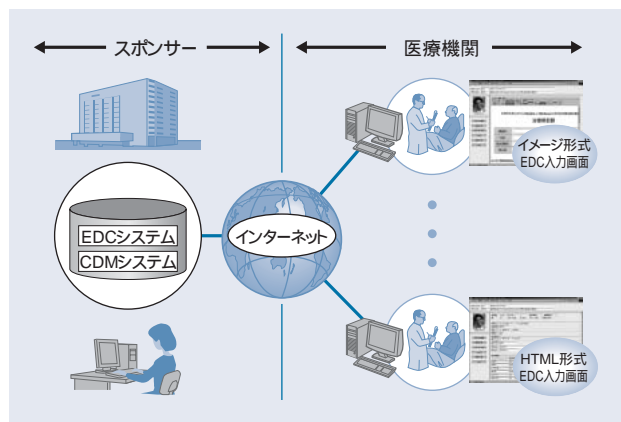
臨床開発でも、システム化の代表例として、CDM (Clinical Data Management : 症例データ管理システム) が普及している。さらに、海外では国内を先行する動きとして、EDCシステムの導入が盛んになってきている。

## 3 臨床開発部門でのEDCシステム

近年のブロードバンド環境の普及を背景に、臨床開発部門の臨床開発業務のスピードアップとコスト削減の実現手段としてEDCシステムへの期待が高まっている(図1参照)。

従来のデータマネジメント業務では、製薬企業やCRO (Contract Research Organization : 医薬品開発業務受託機関) のCRA (Clinical Research Associate : 治験モニタリング担当者) が、医療機関などの施設から、紙のCRF (Case Report Form : 症例報告書) を回収し、スポンサーサイトでデータ入力を行っている。このように、紙を原本とした業務形態が主流となっているので、カルテからの記入ミスや記入漏れが発生し、疑義事項の医師への照会もそのつどCRAが施設を訪問するため、時間とコストが掛かっている。

EDCシステムでは、医療機関などの施設から医師やCRC (Clinical Research Coordinator : 治験コーディネーター) が、インターネットを介してウェブ画面から症例データを直接入



注：略語説明 EDC (Electronic Data Capture)  
CDM (Clinical Data Management)  
HTML (Hypertext Markup Language)

図1 EDCシステムの利用形態

医師やCRC (Clinical Research Coordinator : 治験コーディネーター) が、医療現場からインターネットを介したウェブ画面に症例データを入力して利用する。

力できる。また、この時点で、記入ミスや記入漏れが発生しないような各種論理チェックを行うことができる。

このことにより、CRAによるCRF回収のための施設訪問は減り、スポンサー側でのデータ入力も発生せず、データの回収状況もリアルタイムで把握できるようになるので、データの回収時間の短縮、CRAの医療施設への訪問回数の低減によってコスト削減を図ることができる。

## 4 公開かぎ暗号による改ざん防止技術

PKIは、「安全な通信基盤を提供する」ために、証明書を正しく発行し、配布するシステムである。一般にPKIを構成する主要な要素は、「証明書」と「認証局」、および「リポジトリ (収納データベース)」の三つである。まず、証明書は本人を特定するために必要であり、証明書は信頼できる認証局から発行される必要がある。この証明書を配布するのがリポジトリの役目となる。なお、証明書のファイル構造には「X.509」という規格がある。PKIでは、証明書の中に入れて自由に配布できる公開かぎと、個人管理する秘密かぎの二つを用いて、暗号化・復号化を行う。PKIは、証明書により、本人確認と通信の暗号化という二つの機能を実現するうえで重要な役割を果たしている。

デジタル署名は、デジタル文書の正当性を保証するために付けられる暗号化された署名情報である。公開かぎ暗号方式の応用によって文書の作成者を証明し、かつ文書が改ざんされていないことを保証する。署名者は、自身の秘密かぎを用いて、暗号化した署名を文書に付加して送る。受取人は、署名者の公開かぎを用いて署名を復号し、正しい内容か否かを確認する(図2参照)。

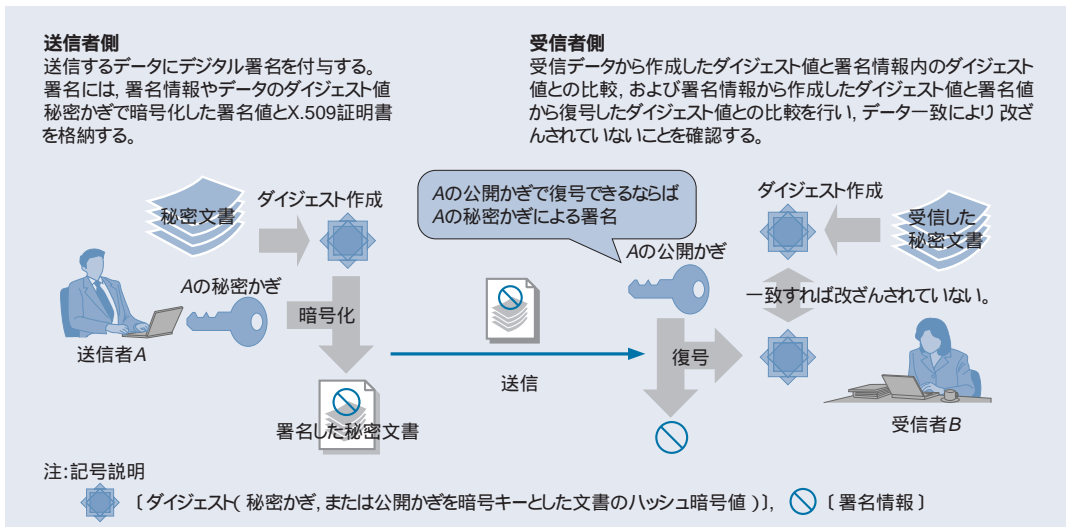


図2 公開かぎ暗号技術によるデジタル署名の仕組み

送信者Aは秘密文書をAの秘密かぎで暗号化してX.509証明書を格納する。受信者Bは送信された文書をAの公開かぎで復号化し、本人確認を行う。秘密文書のダイジェストが一致すれば、改ざんされていない証拠となる。

## 5 EDCシステムとデジタル署名の適用

### 5.1 日立製作所のEDCシステム

日立製作所は、2004年6月に症例データマネジメントシステム“HITCANDIS/DM”をエンハンスし、オプション製品としてEDCシステムの提供を開始している。このシステムの特徴の一つに、ハイブリッドEDC入力画面がある。この画面では、施設サイドでのインターネットの回線速度や医師のITスキルの事情に合わせて、動作が軽いHTML(Hypertext Markup Language)形式と、教育が不要なCRFイメージ形式の画面とを使い分けて利用することができる(図3参照)。

また、EDCシステムのオプション機能の一つとして、XML(Extensible Markup Language)署名、いわゆるデジタル署名機能がある。この機能を有効に活用することで、PKIによる高度なセキュリティを実現することが可能となる。

### 5.2 デジタル署名の効果

デジタル署名の目的は、インターネットに代表されるセキュリティ上の脅威を回避することにある。

セキュリティの脅威は、(1)電子データの改ざん、漏えい、および(2)相手を特定できないことによる不正侵入、成り済まし、否認の二つに大別できる。

これらを回避する仕掛けとしてPKI技術を用い、(1)の改ざん、漏えいにはデジタル署名付与とデジタル署名検証で、(2)の不正侵入、成り済まし、否認にはデジタル証明書の有効性検証により、それぞれ対処することができる。

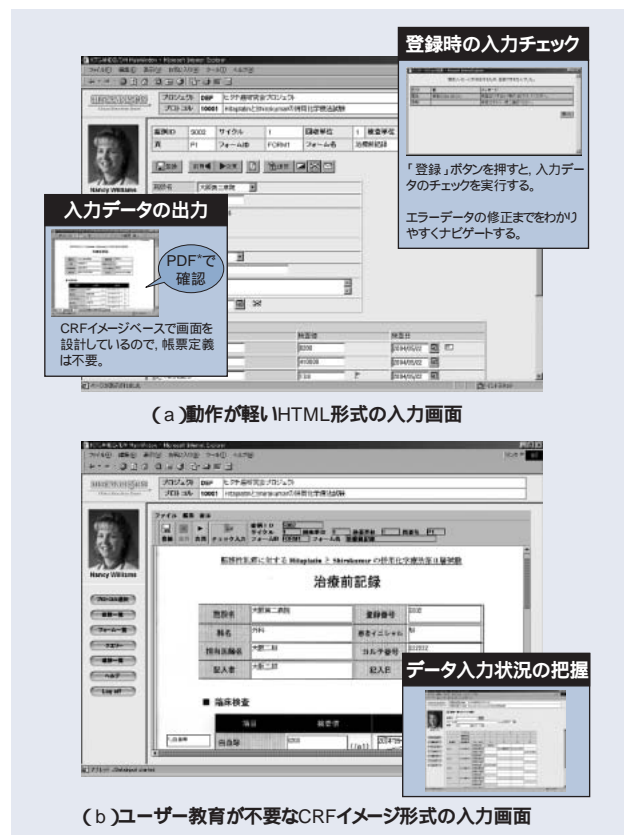
### 5.3 デジタル署名(XML署名)の適用

症例データが記載されるCRFは、ページと観察項目のデータの階層構造で表現できる。このため、“HITCANDIS/DM”で実装しているデジタル署名では、汎用的な仕組みとしてXML署名機能として提供している。

### 5.4 XML署名機能

XML署名機能のシステム構成は、X.509証明書を発行する認証局、CDM/EDCサーバ、およびウェブクライアントで実現されている。XML署名機能は、大別して以下の七つで構成する。

- (1) システムにログインすることを許可されたユーザーの情報を管理するユーザー管理機能
- (2) ログイン時、署名本人が否認できないように本人を特定



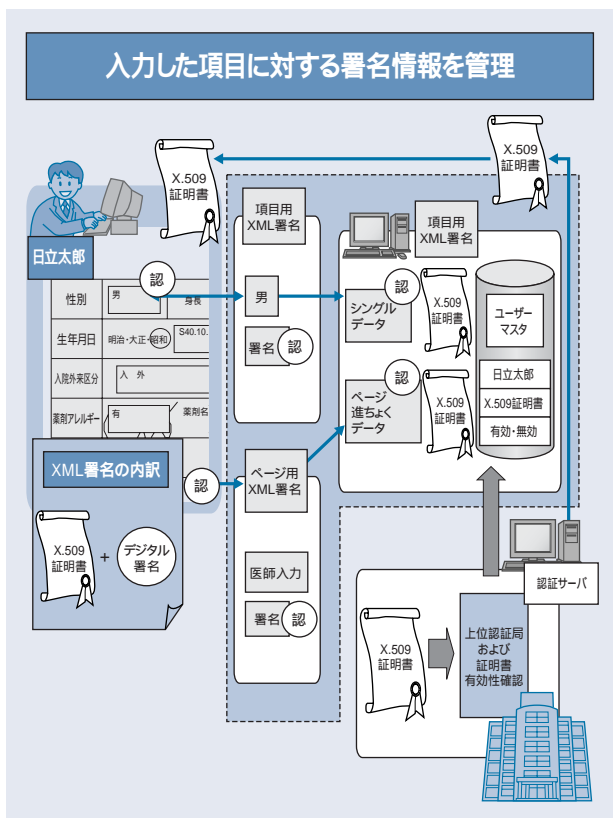
注:略語説明はCRF(Case Report Form; 症例報告書)

\*PDFは、米国およびその他の国におけるAdobe Systems, Inc.の商標である。

図3 ハイブリッドEDCの入力画面例

施設の事情に応じて、2種類の入力画面から好きな画面を選択し、入力して利用することができる。





注：略語説明 XML( Extensible Markup Language )

図4 XML署名機能の実現イメージ

XML署名は、X.509証明書とデジタル署名で構成する。XML署名は、CRFの観察項目単位とページ単位に付与される。署名はデータとリンクし、格納される。X.509証明書の検証は認証サーバに対して行われる。

するためのユーザー認証機能

- (3) CRFの観察項目レベルで症例データ単位、およびページ単位で署名を付加する署名付加機能
- (4) データと署名とを関連づけて登録するデータ登録機能
- (5) データ修正時にデータと署名とを履歴管理する履歴管理機能
- (6) CRF上にデータとともに署名情報を表示する署名表示機能
- (7) 証明書が何らかの事情で失効された場合に、証明書の有効性をオンラインまたはバッチで検証するための証明書検証機能

症例データを取り扱ううえで重要な点は、臨床試験で最終的に求められるデータの真正性が、解析した結果の個々のデータ要素についても必要になることにある。すなわち、解析結果のデータがほんとうにデータの改ざんを受けずに収集されたか否かを証明するためには、その分解された個々の項目についてデータソースの真正性を明らかにすることが必要である。そのために、“HITCANDIS/DM”のXML署名機能では、単にCRFのページ単位の署名だけでなく、個々の観察項目単位のデータに至るまで署名を行い、解析データの個々のデータの真正性を確保している(図4参照)。

上述した機能を用いてCRFページ単位の署名と個々の

データ項目単位での署名の両方を施すことにより、観察項目レベルまでの署名を実現し、インターネットを利用する場合のセキュリティを確保することができる。

## 6 おわりに

ここでは、臨床開発部門での業務の効率化手段としてのEDCシステムと、これを支えるデジタル署名技術の活用によるセキュリティの確保について述べた。

日立製作所は、臨床開発部門向けパッケージである症例データマネジメントシステム“HITCANDIS/DM”と併せて、この分野のトータルソリューションとして“Clinical Premium Solution”を提案し、それぞれ評価を得ている。

日立製作所は、今後も、臨床開発分野での業務知識とシステム構築の経験、および最新の情報科学技術を基に、新たなソリューションを提供していく考えである。

### 参考文献

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号～平成15年 厚生労働省令第106号)
- 2) 『臨床試験のための統計的原則』について(平成10年11月30日 医薬審第1047号)
- 3) 丸山,外:XMLとWebサービスのセキュリティ XMLデジタル署名と暗号化,共立出版(2004.6)
- 4) 岡本,外:暗号理論入門,共立出版(1998.2)

### 執筆者紹介



松本 耕治

1992年日立製作所入社、情報・通信グループ 産業システム事業部 医薬システム統括部 所属  
現在、医薬品製造業関連の臨床開発業務ソリューションに従事  
E-mail: ko-matsu @ itg. hitachi. co. jp



村上 憲之

1987年日立製作所入社、情報・通信グループ 産業システム事業部 医薬システム統括部 所属  
現在、医薬品製造業関連の臨床開発業務ソリューション取りまとめに従事  
E-mail: n-muraka @ itg. hitachi. co. jp



岡本 有夫

1979年日立製作所入社、情報・通信グループ 産業システム事業部 医薬システム統括部 所属  
現在、医薬品製造業関連の臨床開発業務パッケージの企画・開発に従事  
E-mail: aokamoto @ itg. hitachi. co. jp



小島 淳一

1985年株式会社ニッセイコム入社、日立製作所 情報・通信グループ 産業システム事業部 医薬システム統括部 出向中  
現在、医薬品製造業関連の臨床開発業務ソリューションに従事  
E-mail: j-kojima @ itg. hitachi. co. jp