

CDISC/ODM の概念マッピングによる EDC と EMR 連携の試み

木村映善^{*1}、山本景一^{*2}、

*1 愛媛大学医学部附属病院医療情報部、*2 大阪市立大学大学院医学研究科 医薬品・食品
効能評価学

Feasibility study of the cooperation between EDC and EMR using the concept mapping on CDISC/ODM

Eizen Kimura^{*1}, Keiichi Yamamoto^{*2}

*1 Dept. Medical Informatics of Ehime University Hospital, *2 Drug and Food Clinical Evaluation, Osaka City University Graduate School of Medicine

CDISC has been taken the initiative to formulate the standardization of clinical information in clinical trials. Preceding studies tried to utilize the template built in EMR or the external system that provides a template to enable output of SDTM. However, (1) Mapping between the information models and terminologies of the template and the ones of the EMR needs to be done manually, (2) Even the survey form defined in ODM at the registry, much effort of implementation and quality control for model and terminology is left to each vendor and healthcare settings. To solve the issues, we have modified REDCap provided from Vanderbilt University so that it can import the Alias XML element used for annotating semantics definition in ODM into the annotation fields of REDCaps' project. We also developed the Web Service to publish metadata and data of DWH so that the data of DWH can be linked to the Alias item. We imported the questionnaire defined with ODM and annotated with Aliases and confirmed that each item the questionnaire was annotated with UMLS and JAC 10. We also confirmed that we could import data from DWH and they are automatically mapped to proper fields.

Keywords: CDISC, EDC, FHIR, Terminology, REDCap

1. 背景

1.1 EDC と EMR の連携

医薬品医療機器総合機構(PMDA)は次世代審査を確立するために、新医薬品の承認申請時に CDISC 形式の臨床試験データを平成 28 年 10 月から受け入れ、今後義務化していく意向を通知した[1]。以後、CDISC に関わる環境整備は急務となった。臨床研究において治験実施計画書に規定されている情報を記録するための症例報告書(CRF: Case Report Form)の電子化が進められている。症例報告書の電子化に伴い、臨床研究におけるデータ品質の確保、公正な研究遂行のための監査証跡、適切な層別化と割り付けの管理、スケジュール管理等のために Electronic Data Capture(EDC)システム(以下 EDC)の採用が進められている。現状は EDC と電子カルテシステム(EMR: Electronic Medical Record)の連携が不十分であるため、EDC と EMR への二重入力を余儀なくされている。また、治験依頼者がクラウド上に EDC を用意し、研究に参加する医療機関に症例データを入力させるケースがあるが、これらも EMR との連携は未だ限定的である。すなわち、EDC と電子カルテシステムとのデータ連携の手法が発展途上であり、今後の開拓が求められている分野である。

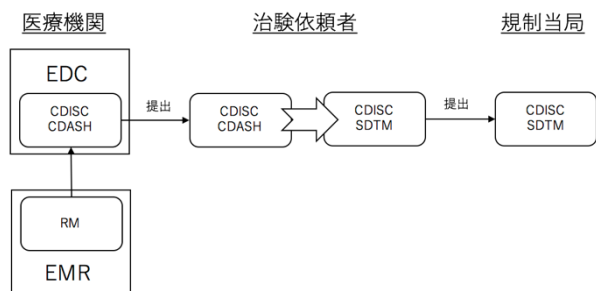
EDC と EMR の連携方式は以下の組み合わせが考えられる。(1)EDC 単独での運用、(2)オンプレミス(医療機関内設置)の EDC と EMR の連携、(3)クラウド上にある EDC と EMR の連携、(4)EDC に依らず EMR あるいは文書システムを拡張して、後述する CDISC/SDTM でのデータ提出を可能にする、等がある。適正な臨床研究の遂行が今後一

層求められるようになってきていることから、本稿では EDC を中心とした運用を想定し、EDC に必要なデータを EMR から取り込むという視点(上記(2)(3))で取り組む。我が国では、多くの医療機関は EDC を管理できるスタッフを雇用できず、業者への EDC 構築運用委託やクラウド上の EDC を利用する機会が多いと考えられる。オンプレミスの EDC(上記(2))であれ、クラウド上にホストされている EDC(上記(3))であれ、EDC と EMR の連携手法を統一化することにより、連携を実現する工数を抑制するシステムアーキテクチャの設計が望まれる。

1.2 複数の情報モデルへの対応

Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)は、医薬品の臨床データおよびメタデータの電子的な交換を支援する国際的な業界標準を確立するためのコンソーシアムである[2]。CDISC Standards(CDISC 標準)は治験申請データの標準化に焦点をあてており、診療をデータ発生源とする HL7 や ISO13606[3]などの標準医療情報モデルとは別に策定されている。CDISC でのステークホルダーに医療機関、治験依頼者(主に製薬会社)、規制当局の三者があり、医療機関から治験依頼者へのデータ提出のためのデータ形式は CDISC/CDASH(Clinical Data Acquisition Harmonization)[4]、治験依頼者から規制当局のデータ提出は SDTM(Study Data Tabulation Model)が定義されている。すなわち、EDC と EMR の連携を考えるならば、(1)DASH、(2)SDTM、(3)EMR が利用している情報モデルの 3 つの情報モデル間でデータのやりとりを実現しなければなら

い(図1)。実際には CDASH と SDTM は共通項目が多い。収録項目の違いは、主に医療機関と治験依頼者間、治験依頼者と規制当局間におけるデータ交換に関する要件の差異によるものであり、データ交換の際に情報モデル間のマッピングが困難になるような大きなインピーダンスマッチは存在しない。一方、EDC と EMR の連携には CDASH と EMR が利用している情報モデル間でのマッピングが必要である。さらに、EDC で利用しているターミノロジーと EMR が利用しているターミノロジーが異なる場合、



ターミノロジー間のマッピングも加えて必要である。

図1 情報モデルの関係

1.3 eCRF の EDC/EMR への展開

eCRF の情報モデルは ODM(Operational Data Model)[5]という XML 表現によって定義される。既に、各種フォームを ODM で定義、セマンティクスを UMLS で修飾したものを配布するリポジトリが公開されている[6, 7]ので、情報モデルの材料には不足していない。しかし、このままでは実世界で利用することはできない。すなわち、eCRF の情報モデルの定義を入手した上で、(1)EDC あるいは EMR での eCRF 入力画面およびビジネスロジックの定義、(2)eCRF 入力画面の各項目と eCRF 各項目の紐付けが必要である。さらに eCRF の項目に EMR からのデータを流し込む場合は(3)eCRF 入力画面の項目と EMR の情報モデルをマッチングさせる定義が必要である(図2)。理想的には eCRF の定義から eCRF の入力画面と EMR で利用されている情報モデルとのマッピングとが同時に自動的に生成され、EDC への eCRF 展開の工数を削減することが期待される。しかし、現状では ODM と EMR それぞれの情報モデルの対応関係の定義が蓄積されていないため、EDC を運用管理する業者に eCRF の取り込みと EMR の情報モデルとのマッピングとを手作業で展開することを依頼することが多い。全国の医療機関への eCRF 展開にあたり、EMR の種類数と EDC の種類数を掛け合わせた数だけの種類の工数が発生することになる。

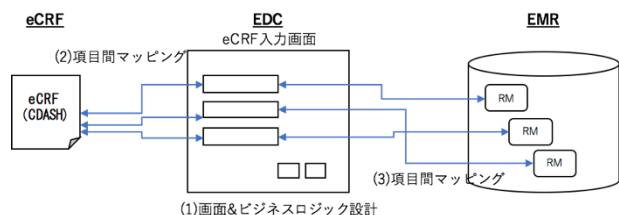


図2 項目のマッピング

以上の論点を総括すると、(1)EDC と EMR の配置関係に極力影響を受けない「疎結合な連携」が可能なアーキテクチャを設計し、(2)CDASH と EMR 各々の情報モデル間

およびターミノロジー間のマッピングを行い、(3)eCRF の EDC 展開と EMR との連携を可能なかぎり自動化する方法論の開発が望まれる。

2. 方法

2.1 システムアーキテクチャの設計

背景で述べた EDC と EMR の疎結合を実現するために、RESTful[8] サービスモデルを基本としたシステムとする(図3)。EMR は EDC に対して直接 Web サービスを露出せず、EMR と連携するための RESTful API ゲートウェイを通して公開する(図3中段)。API ゲートウェイは3種類の Web サービスを提供する。Terminology Service は、eCRF で利用されているターミノロジーと EMR が利用しているターミノロジー間のマッピングを行う能力を有する。Data Service は EMR の情報モデルから EDC が要求する形式に変換してデータ提供を行う。Metadata Service は Data Service に関連して、EMR が提供できる医療情報のカタログとしてのメタデータを提供する。EDC と EMR 各々がオンプレミス、クラウドのいずれに位置するかは問わず、RESTful サービスを利用するための HTTP/HTTPS プロトコルの疎通性が確保されていけばよい。

eCRF の展開にあたり、EDC の管理者は ODM を使用して定義された eCRF を EDC にインポートする。インポートした eCRF をユーザに提供する前に、eCRF の各項目に EMR からのデータを流し込むための設定を行う。eCRF の各項目を EMR の情報モデルの各項目にマッチングさせるために、Terminology Service を呼び出して eCRF の各項目を定義しているターミノロジーのコードから Data Service が提供する情報モデルが利用しているターミノロジーのコードへの変換を行う。以上の下準備を経て、eCRF 項目に流し込むデータは、Data Service から返された結果から先述した変換済みコードとのマッピングを行って取り込むことができる。

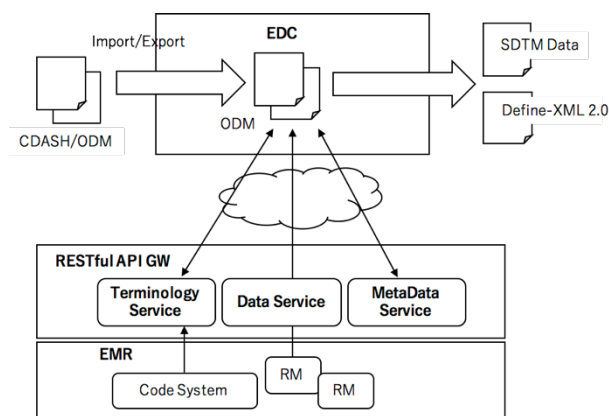


図3 本概念実証で想定したアーキテクチャ

2.2 FHIR Terminology Service の利用

FHIR(Fast Health Interoperable Resources)は最近の Web 関連技術を採用して、迅速な実装可能性に重点をおいて開発された規格である[9]。ステートレスな RESTful サービスモデル[8]上に医療情報モデルを定義する Resource の交換や Terminology Service[10]を定義するものであり、FHIR で定義されている Web API によって FHIR の背後にある医療情報システムの委細は隠蔽される。前段で検討

した、RESTful API ゲートウェイの機能のうち、Terminology Service は FHIR の Terminology Service の参照実装 [11] を利用して実装する。FHIR STU3 では CodeSystem リソース [12] によって、ある用語体系で使われるコードと、そのコードの意味とを定義する。さらに、ValueSet リソース [13] は複数の CodeSystem に属するコードの集合体を定義する。ある CodeSystem で定義された概念の集合と、別の CodeSystem で定義された概念の集合間とのマッピングを定義するのが ConceptMap リソース [14] である。FHIR におけるターミノロジー間のコードのマッピングは ConceptMap リソース内で、マッピング元のコードが含まれる ValueSet とマッピング先のコードが含まれる ValueSet 間のそれぞれに含まれるコード間での 1 対多の方向性の関係性で定義される (図 4)。実際のマッピングは FHIR Web Service にマッピングを担当する ConceptMap を指定し、translate 操作を呼び出すことで行われる。

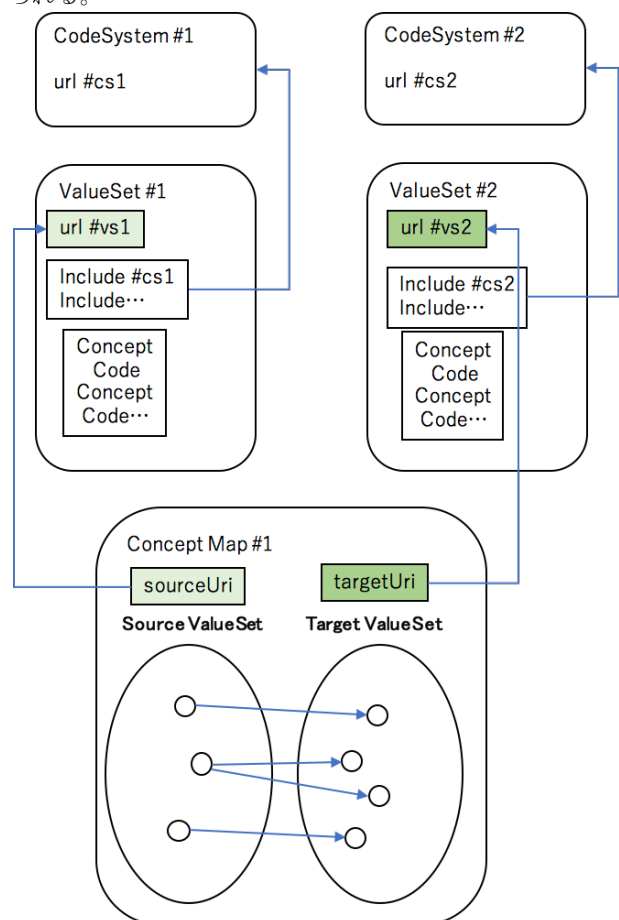


図 4 Terminology Service における CodeSystem、ValueSet、ConceptMap の関係

2.3 REDCap

概念実証で使用する EDC として Vanderbilt 大学から契約者に対して無償でソースコードが提供されている REDCap [15] を使用する。REDCap を選定した理由は、国内外に多数の利用者が存在しており本概念実証による恩恵を受けるユーザが予想されること、ソースコードが公開されていることで本検証のためのソースコードのカスタマイズが可能のためである。REDCap は臨床研究プロジェクトを定義するプロジェクトファイルとして ODM

をサポートしている。素の ODM ファイルをインポートすると、当該ファイル内で定義されている情報モデルに対応して Instrument (調査票) の項目が自動的に生成される。但し、ある項目の入力内容によって関連する項目の非表示・表示を切り替える branching logic は未実装であり、また Instrument の詳細な画面設計はなされていない、素の項目が画面上にレイアウトされているのみの状態である。従って実際に運用する前に Instrument を編集する必要がある。REDCap は ODM 内にベンダー拡張 (vendor extension) タグ [16] を採用することで、REDCap 独自のロジックや画面設計を埋め込むことを可能にしている [17]。すなわち、素の ODM に対して REDCap 用のベンダー拡張タグを追加することによって、他の EDC へのインポート可能性を損なうことなく、REDCap 内ですぐに利用できるプロジェクトファイルとして作り込むことも可能である。

REDCap の独自の仕様として、フィールドに対して個別に annotation を付与できる機能がある。annotation 自体はフリーテキストであり、制御に使われるタグなどを空白区切りで列挙するような使い方が想定されており、REDCap 側の独自の機能としてフィールドの特性 (表示の制御、読み書き制御、緯度経度情報、時刻の自動挿入等) を定義するのに使われたり、SDTM のマッピング [18] のための手がかりとして利用されたりしている。

REDCap は外部ソースからのデータ取り込みのために、REDCap 側から 3 種類の Web サービスのインタフェース (Data Service、Metadata Service、User Access) を Dynamic Data Pull (DDP) 機能として定義している [19]。これらのインタフェースに準拠した Web サービスを提供すれば、そのサービスを利用して REDCap にデータを取り込むことが可能となる。

2.4 CDISC/ODM ファイル

平成 29 年度 AMED (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実証研究事業) 「既存の診療情報と一体的に運用可能な症例登録システムの構築とアウトカム指標等の分析・活用に関する研究」において開発された、電子カルテテンプレート入力データを定義する ODM ファイル (以下、症例登録ファイル) を本検証の対象とする。本ファイルは CDISC ODM v1.3.2 に準拠して開発されている。CDISC v1.3 では Alias 要素を用いて、ある要素に対する別名 (エイリアス名) を記述することが可能である。Alias 要素内の Context 属性にターミノロジーを、Name 属性に当該ターミノロジーに所属するコードを組み合わせることで、Alias 要素で修飾した ODM 内の要素のセマンティクスを定義できる。本研究では、症例登録ファイル内の各項目に対して Alias 要素で修飾することで、EDC と EMR の情報モデル、ターミノロジーとのマッチングおよび EDC から SDTM 形式のデータを出力するための手がかりとする。症例登録ファイルは国際的な臨床研究にも利用されることを想定し、かつ無償でターミノロジーへのアクセスが提供されている UMLS (Unified Medical Language System) [20] と JLAB10 (Japan Laboratory Code Version 10) 間のマッピングをテストシナリオとして設定した。

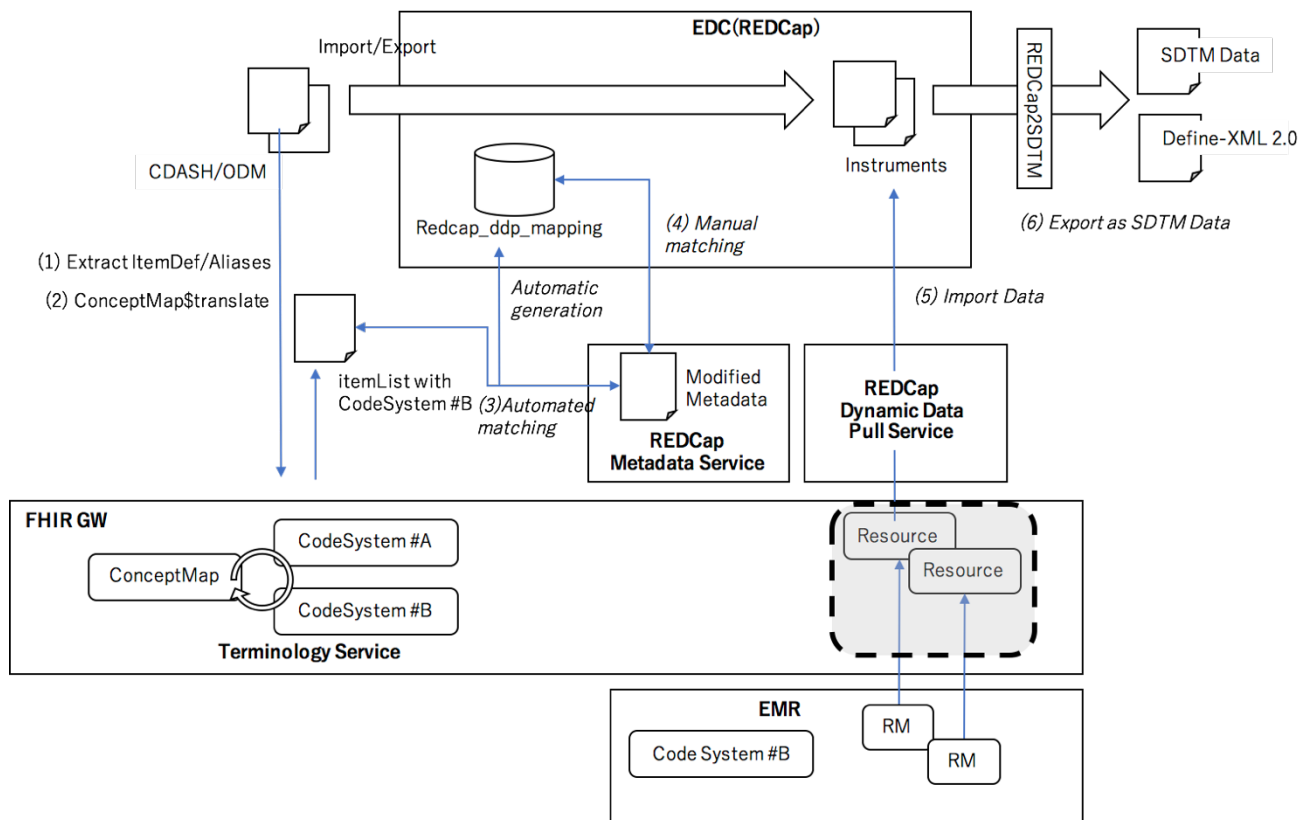


図 5 本概念実証で実装したプロトタイプシステム

3. 結果

以下に本検証のために構築したシステムの全体像を提示し(図 5)、開発内容ともに処理の流れを説明する。

3.1 Terminology 関連処理の開発

FHIR Reference Implementation Server[11]をセットアップし、UMLS の概念コードと JAC10 の検査コードを定義する CodeSystem、ValueSet を作成し、かつこれらのコード群をマッピングする ConceptMap を作成後、Terminology Service に登録した。症例登録ファイル内で定義されている検査結果の項目に対して、UMLS の概念コードを付与する Alias 要素を追加した。現状の REDCap は ODM 内の Alias 要素のインポートはサポートしていないため、REDCap のソースコードを改変して Alias 要素を該当するフィールドの annotation としてマッピングする処理を加えた。

3.2 Metadata/Data Service の開発

Java ベースの Spark フレームワーク[21]と HAPI FHIR Library[22]を利用して REDCap の DDP 対応 Web Service サーバを開発した。Metadata Service に EMR の検査結果を参照するためのメタデータを定義し、JAC10 コードで参照できるようにした。今回実装した Dynamic Data サービスでは FHIR の Resource サービスを介してのデータ取り出しではなく、直接 EMR に連動した DWH からデータを取り出している。

3.3 症例登録ファイルの展開

症例登録ファイルから ItemDef/Alias で修飾されている

項目を抽出し(図 5-1)、FHIR Terminology Service に UMLS から JAC10 へのマッピングを要求(図 5-2)し、返ってきた結果を元に、REDCap 内で Instrument 内項目と DDP サービスの紐付けを管理する Redcap_ddp_mapping テーブルを更新した。自動的なマッピング結果で問題なければ、この状態で REDCap の画面から EMR のデータを DDP 経由で取り込むことが可能な状態になる。自動的なマッピング結果に異存があれば、REDCap の管理画面から Instrument の各項目と Data Service から返されるデータの項目間の紐付けを修正できる。設定が完了した後、各項目に EMR から検査結果のデータの流し込みができることを確認した。

4. 考察

今回の取り組みは、(1)EDC と EMR の位置関係の極力影響を受けない「疎結合」な連携が可能なアーキテクチャ、(2)CDASH と EMR の情報モデルおよびターミノロジーのマッピング、(3)eCRF の EDC 展開と EMR との連携を可能なかぎり自動化していく方法論の概念実証が目的であり、全て実現できることが確認された。しかし、実運用にむけて考察すると、依然としていくつか課題が残る。以下に今回の概念実証を通して得られた知見と課題の解決の方向性を提示する。

4.1 ターミノロジーサービス

本検証ではターミノロジーのマッピングを、症例登録ファイルを EDC に展開する際の実施している。しかし EDC の普及を配慮するならば、マッピングの作業は EDC 利用者

ではなく症例登録ファイルの策定者が多くを負い、ユーザが手動でマッピングの調整をする機会が発生しないようにした上で eCRF を配布することが望ましいと思われる。ODM の仕様は一つの項目に対して Alias 要素を複数付与することを許容している。従って、症例登録ファイルの策定者が国際的な展開を想定した UMLS や SNOMED-CT あるいは CDISC Terminology を用いた Alias 定義と、国内の利用を想定して HELICS 協議会で採択されている標準医療情報マスタを利用した定義等と、2 つ以上の Alias 要素を付与した上で EDC 利用者に配布することが望ましい。さらに eCRF の策定者を対象とした Terminology サービスを提供して eCRF 開発時に利用して頂くことを提案する。最初から全てのターミノロジーの項目間のマッピングを作成しなくとも、新しい臨床研究の eCRF が開発されるごとにターミノロジーのマッピング定義が蓄積されると、経年的に再利用性が増加するというメリットがあるということ、そして各 eCRF の項目間の横断的なデータ項目の整合性を取ることが容易になることが期待される。

eCRF が利用可能になる。従って eCRF を利用するまでの工数が相当削減される。現状、国内で開発が試みられている、電子カルテのテンプレート機能あるいはレポートシステムを活用した eCRF の実装は、ODM の情報モデルと各々の情報モデル、画面設計の定義が分離している。故に新しい eCRF が発表されるたびに各システムの情報モデルと画面設計との調整が必要である。今後の方向性として、eCRF の入力画面を実装するシステムは REDCap に倣って、eCRF の定義ファイルを ODM 及びベンダー拡張の組み合わせで設計することを提案する。すなわち、前述の ODM をコアにした eCRF の定義ファイルを策定するという前提で eCRF の分散バージョン管理システムで公開・管理することを提案する(図 6)。臨床研究の責任者は eCRF の情報モデルを ODM のみで定義して分散バージョン管理システムで公開する。GitHub[23]を例にするならば、master で公開し、eCRF のバージョンアップも master ブランチで公開する。eCRF 入力システムのベンダーは各々 branch を作成し、ベンダー拡張タグを付与したものを掲載していく。この方法の特長は、eCRF のバージョンアップと各ベンダー対応の整合性がとりやすく、変更履歴の追跡性に優れることにある。データ入力システムにまつわるトラブルや工数増大の原因の多くが情報モデルをシステムの画面やロジックに実装する際のバグに起因するため、このような分散バージョン管理システムを利用した元本の情報モデルとベンダー拡張の差分を追跡できる環境は今後の速やかな eCRF 展開に貢献するであろう。

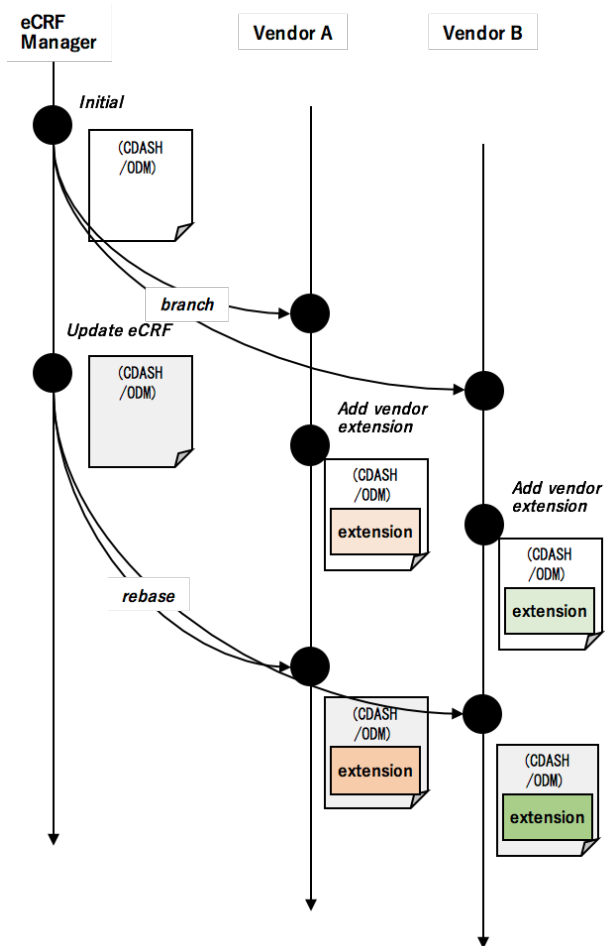


図 6 分散バージョン管理システムを利用した eCRF のマネジメント

4.2 症例登録ファイルのホスティング

REDCap の設計思想で優れている点の一つに、プロジェクト定義ファイルを ODM 及びベンダー拡張タグで定義していることが挙げられる。ODM の情報モデルを直接取り込み、画面設計も展開できることから、REDCap 利用者はプロジェクト定義ファイルをインポートするだけで

4.3 EDC と EMR の連携インターフェース

EDC へのデータ取り込みに関しては既に SS-MIX 標準ストレージ (以下 SS-MIX) を利用した試みが行われている [24, 25]。今回は概念検証をはじめたばかりであり、結果的に SS-MIX でも対応できる検査結果のみで検証している。それにも関わらず、今回の概念実証で FHIR を利用した理由は 2 つある。一つ目は EDC と EMR 間の疎結合的連携を実装レベルまで突き詰めるために、RESTful サービスという、メッセージ交換を実装レベルで規定している FHIR を参考にした。二つ目は詳細な情報モデルを扱うことを検討したためである。CDASH の基本構造は Special Purpose、Interventions、Events、Findings に分類されるドメイン群より構成されており、SS-MIX に格納されている医療情報より細粒度かつ広範囲にわたる。SS-MIX に格納される HL7 メッセージで網羅されていない EMR 内の情報を引き出せるような細粒度の情報モデルについて検証することを意図した。以上の目的を踏まえ、規格が公開されており、ODM との変換実績 [26] があり、参照実装、特に Terminology Service も提供されていた FHIR を採用した。

検証用 EDC としての REDCap が外部データソースからのデータ取り込みのインターフェースとして REDCap が独自に定義している Web サービスを要求していたため、本概念実証では REDCap 用の Web サービスを開発した。ODM と EMR の情報モデルの間をマッピングするための方法論については ODM と FHIR [27]、ODM と archetype [28] など ODM と標準医療情報モデル間のマッピングが提唱されている。前述したとおり、SS-MIX で網羅されていない情報を扱う場合は、EMR ベンダーに細粒度の医療情報を網羅している標準医療情報モデルベースでのデータ提供を行う API を実装していただき、当該 API の存在を下

地として EMR と EDC の連携インタフェースを設計することが望ましいと考える。

4.4 REDCap の実装

REDCap は eCRF の定義を ODM で行えるが、項目マッピングに使える Alias 要素をサポートしていないため、annotation フィールドに展開した。今回の概念実証では、主に医療機関と治験依頼者との間でのデータ交換を目標として eCRF から EDC への展開・EDC と EMR のデータ連携に主眼をおいて検討した。しかし最終的には規制当局にデータを提出すべく、SDTM 出力まで一貫かつ半自動化された工程を確立することが求められる。Annotation を使ったデータのマッピングは REDCap から SDTM データ出力[18]でも試みられており、これらの取り組みとハーモナイズする必要がある。今後のデータ交換性を考えると、EDC には独自機能を指定する Annotation とは区別して新たに ODM の Alias 要素をサポートする機能を追加して頂くことが望ましいと考える。

5 総括

eCRF 提出にむけて、本概念実証では EDC への eCRF 定義取り込み、EDC と EMR の連携の方法について、(1) ODM の Alias 要素を利用した概念マッピング、(2) RESTful Web サービスを利用した疎結合連携の導入を試みた。得られた知見から下記の取り組みを提案する。eCRF の設計段階で想定されるマッピングは全て ODM の Alias 要素に埋め込んだ上で配布すること。eCRF 入力をするシステムのための eCRF 定義ファイルは ODM を核とし、Vendor Extension を活かした独自拡張で定義する。また分散バージョン管理システムを活用することで、大元の eCRF 定義と各ベンダーの取り組みを可視化・追跡できるようにし、開発上の齟齬を少なくする試みについて提案する。EDC と EMR の連携手法については EDC が提供する連携用 API に EMR が歩み寄る形で対応する、あるいは EMR から標準情報モデルにもとづいたデータ公開をしたものについて EDC が対応するといった形が考えられる。世界的な取り組みの動向をかんがみながら EDC と EMR の連携手法について実装の負担が少なく細粒度の情報連携が可能な方法論について今後検討したい。

謝辞

本研究の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業の支援によって行われた。

参考文献

[1] 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について. 薬食審査発 0 4 2 7 第 1 号. 2015.

[2] Kuchinke W, Aerts J, Semler S, Ohmann C. CDISC standard-based electronic archiving of clinical trials. *Methods of information in medicine*. 2009;48(5):408-13.

[3] Kalra D, Lloyd D. ISO 13606 electronic health record communication part 1: reference model. ISO 13606. 2008.

[4] Clinical Data Interchange Standards Consortium. Clinical data acquisition standards harmonization (CDASH). 2011.

[5] Consortium. CDISC, editor. Operational Data Model (ODM)-XML.

[6] Dugas M, Neuhaus P, Meidt A, Doods J, Storck M, Bruland P, et al. Portal of medical data models: information infrastructure for medical research and healthcare. *Database*. 2016;2016.

[7] Breil B, Kenneweg J, Fritz F, Bruland P, Doods D, Trinczek B, et

al. Multilingual medical data models in ODM format: a novel form-based approach to semantic interoperability between routine healthcare and clinical research. *Applied clinical informatics*. 2012;3(3):276.

[8] Fielding RT, Taylor RN. Architectural styles and the design of network-based software architectures: University of California, Irvine Doctoral dissertation; 2000.

[9] Bender D, Sartipi K, editors. HL7 FHIR: An Agile and RESTful approach to healthcare information exchange. *Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2013 IEEE 26th International Symposium on*; 2013: IEEE.

[10] HL7.org. TerminologyService FHIR Release 3 (STU). 2017; <https://www.hl7.org/fhir/terminology-service.html>.

[11] Grieve G. Reference Implementation Server for the FHIR Specification. 2017; <https://github.com/grahamegrieve/fhirserver>.

[12] INTERNATIONAL HLS. Resource CodeSystem FHIR Release 3 (STU). 2017; <https://www.hl7.org/fhir/codesystem.html>.

[13] INTERNATIONAL HLS. Resource ValueSet FHIR Release 3 (STU). 2017; <https://www.hl7.org/fhir/valueset.html>.

[14] INTERNATIONAL HLS. Resource ConceptMap FHIR Release 3 (STU). 2017; <https://www.hl7.org/fhir/conceptmap.html>.

[15] Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of biomedical informatics*. 2009;42(2):377-81.

[16] Kacher D. CDISC ODM White Paper: Vendor extensions to the CDISC ODM DTD 2011; https://www.cdisc.org/system/files/all/reference_material/application/pdf/white_paper_vendor_extensions_to_odm_dtd.pdf.

[17] REDCap. CDISC ODM Compatibility in REDCap. 2017; <https://projectredcap.org/cdisc.php>.

[18] Yamamoto K, Ota K, Akiya I, Shintani A. A pragmatic method for transforming clinical research data from the research electronic data capture “REDCap” to Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SDTM): Development and evaluation of REDCap2SDTM. *Journal of Biomedical Informatics*. 2017;70:65-76.

[19] Christopher Bain, Annie Gilbert, Bismi Jomon, Robin Thompson, David Kelly, Manus CM. The 4 R’s – Reason, REDCAP, Review and Research - In a Large Healthcare Organization Health Informatics - An International Journal (HIJ). 2015;4(3):15-26.

[20] Bodenreider O. The unified medical language system (UMLS): integrating biomedical terminology. *Nucleic acids research*. 2004;32(suppl_1):D267-D70.

[21] Wendel P, Åse D, Löfdahl L. Spark Framework: An expressive web framework for Kotlin and Java. 2017; <http://sparkjava.com/>.

[22] Network. UH. HAPI FHIR library. 2017; <http://hapifhir.io/>.

[23] Dabbish L, Stuart C, Tsay J, Herbsleb J, editors. Social coding in GitHub: transparency and collaboration in an open software repository. *Proceedings of the ACM 2012 conference on Computer Supported Cooperative Work*; 2012: ACM.

[24] 小出 大介, 木村 通男, 光峰 山, 潔 久. 医療の情報システム化と研究利用の最前線. *医療情報学*. 2016;Supl.36:68-70.

[25] 齋藤 俊樹, 近藤 修平, 敬三 堀. SS-MIX と CDISC SDTM を利用した電子カルテと EDC システムの連携用 API の開発. *医療情報学*. 2014;Supl.34:212-4.

[26] Leroux H, Metke A, Lawley MJ, editors. ODM on FHIR: Towards Achieving Semantic Interoperability of Clinical Study Data. *SWAT4LS*; 2015.

[27] Gearing P, Olney C, Davis K, Lozano D, Smith L, Friedman B. Enhancing patient safety through electronic medical record documentation of vital signs. *Journal of healthcare information management: JHIM*. 2005;20(4):40-5.

[28] Bruland P, Dugas M, editors. Transformations between CDISC ODM and openEHR Archetypes. *MIE*; 2014.