

[Case Report]

研究者主導臨床研究向け無償 Electronic Data Capture システム「REDCap」 を用いた Computer System Validation プロジェクトの事例報告

Introduction and Computer System Validation Project of Free Electronic Data Capture System “REDCap” for Investigator-initiated Clinical Research



太田 恵子^{*1, #} 山本 景一^{*2, ##} 榊原 恵^{*1} 甲斐 陽子^{*1}
高橋 佳苗^{*1} 原口 亮^{*2} 桑田 成規^{*2} 山本 晴子^{*1}

ABSTRACT

To improve clinical research efficiency, it is necessary to utilize various information systems, including electronic data capture (EDC) systems. However, it is difficult to appropriately manage EDC systems in an academic institution because commercial EDC systems are often cost-prohibitive, and to safely and effectively manage EDC systems, network-level countermeasures and institutional-level activities are required. REDCap is one of the global, standard-free EDC systems for investigator-initiated clinical researches. Here, we introduce our REDCap and computer system validation project to improve the efficiency of clinical research. We developed a four-tier in-hospital network at our center according to the confidentiality level of the information associated with our institution. The tier-one demilitarized zone network was used to deploy the EDC system for multisite clinical research. The tier-two network was used for ordinary research and administrative purposes related to the internet. Further, the tier-three network was used for clinical research databases and documents, and the tier-four network was for hospital information systems, including the electronic medical records system. We introduced the REDCap system at the appropriate infrastructure tiers. After introduction, we executed computer system validation using a validation plan, user requirement specification, confirmation of functional specification, and other valida-

^{*1}国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部 DM/統計室 ^{*2}国立循環器病研究センター情報統括部

[#]現^{*3}大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター ^{##}現^{*3, *4}大阪大学大学院医学系研究科臨床統計疫学寄附講座

Keiko Ota^{*1, #} Keiichi Yamamoto^{*2, ##} Megumi Sakakibara^{*1} Yoko Kai^{*1} Kanae Takahashi^{*1} Ryo Haraguchi^{*2}
Shigeki Kuwata^{*2} Haruko Yamamoto^{*1}

^{*1}Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center ^{*2}Department of Information management, National Cerebral and Cardiovascular Center ^{*3}Data Coordinating Center,

Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital ^{*4}Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Graduate School of Medicine, Osaka University

tion measures that were created in our institution. In addition, standard operating procedures were established to execute the operation of the system and to maintain it appropriately. The REDCap system was introduced without major problems. We believe that introducing the REDCap system in institutions will improve the effectiveness of investigator-initiated clinical researches in Japan.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 suppl 1 : s72-84)

KEY WORDS 21 CFR Part 11, Clinical and Translational Science Award, academic research organization, Good Automated Manufacturing Practice

はじめに

臨床研究の効率化に IT の活用は必須である^{1~6)}。降圧薬不正により、わが国の臨床研究の信頼性が低下するなか、研究者主導臨床研究を適切に管理するための組織体制を早急に整備し、研究の質と信頼性を確保するための管理機能を充実させる仕組み作りが喫緊の課題となっている⁷⁾。研究者主導臨床研究の質と信頼性を確保するためには、ログ管理のなされた臨床研究支援システムを導入し、IT 面から信頼性確保の一助とすることは非常に有用である⁸⁾。

以前より製薬企業等の実施する治験では、研究データ収集の効率化のために electronic data capture (EDC) システムの利用が進められてきた⁹⁾。EDC システム利用のメリットは、研究者によるデータ入力時に行う値チェック (入力の型、数値の有効範囲など) によるデータの質の確保・効率的な回収の実現・監査証跡の自動化等があげられる⁹⁾。しかし、公的研究費を主な原資とするわが国の多くのアカデミック・データセンター (ARO) では、システム企画・運用のための要員・ノウハウが不足している。EDC システムを安全かつ効率的に運用するためには、ネットワークレベルでの対策と、組織全体としての活動が必要である^{10,11)}。また、規制当局への申請を目的に実施される臨床試験ではコンピュータシステム・バリデーション (computer system validation : CSV) が必須の要件となっている^{12~21)}。しかし、商用 EDC システムは一般に非常に高価であり、その導入・維持コストの高さと、セキュリティや CSV を含むシステム管理の負荷のため、研究者主導臨床研究の多くで容易に利用できない現状がある。

REDCap (Research Electronic Data Capture) は、米国 Vanderbilt 大学で開発された EDC システムで

ある^{22,23)}。National Institutes of Health (NIH) の助成で実施された Clinical and Translational Science Award (CTSA) の Tool Awareness Project のひとつであり、CTSA 対象全米約 60 の医療研究機関の標準的 EDC システムとして開発された²⁴⁾。non profit user に対し、Vanderbilt 大学との契約に基づき、ソースコードが無償で提供される。REDCap コンソシアムが設立され、2014 年 10 月 27 日現在で世界 86 か国、1,220 の施設・団体が加入し、185,000 ユーザー・136,000 以上のプロジェクトが進行中である。研究者主導臨床研究におけるグローバルスタンダードの EDC システムのひとつといえるが、わが国における導入実績はいまだ多くはない。わが国の臨床研究の質の向上と信頼性回復のために、REDCap の普及が期待される。

国立循環器病研究センターは、REDCap を導入するために、実際の循環器疾患多施設臨床研究を対象に、情報環境構築・electronic case report forms (eCRF) 構築・CSV の 3 つのプロジェクトを並行して実施した。当センターの情報環境構築を含む REDCap システム導入・eCRF 構築・CSV プロジェクトの事例を報告する。加えて、REDCap と商用 EDC システムの比較を行い、REDCap の有用性について定性的な考察を行いたい。

対象と方法

1 プロジェクト概要

2012 年 12 月より REDCap 導入プロジェクトの検討を開始した。先進医療・治験推進部と情報統括部を中心に、システムオーナーとプロジェクトマネージャの下、情報環境構築・eCRF 構築・CSV の 3 チームに分かれてプロジェクトを実施することと

した。情報環境構築チームは、REDCap 用アプリケーションサーバ・データベースサーバに対し REDCap システムおよび関連製品のセットアップを行う。eCRF 構築チームは、REDCap 機能検証、データベース/イベント/コンフィグレーション設計および設定、eCRF 構築手順書の作成、実際の研究者主導臨床研究に対する eCRF 構築、ロジカルチェック設計および設定を行う。CSV チームは、当センターに導入する REDCap について CSV を実施する。加えて、本システムの運用開始後においてもシステムのバリデーション状態を維持するために必要な各種運用手順書を整備する。REDCap 導入・バリデーション体制のイメージを図 1 に示す。

2 情報環境構築

当センターは、中期計画において臨床を志向した研究・開発を推進する方針を打ち出している。電子カルテなどの診療情報を含めた多様な医療情報を活用し臨床研究を安全かつ効率的に実施するためには、当センター全体を臨床研究データセンターとみなし院内外のさまざまな情報を活用するための情報基盤が必要である。臨床研究の効率化のために、情報統括部が主体となり、当センター全体の取り組みとして IT 基盤整備を実施した^{10,11)}。先進医療・治験推進部の要望により、上述の IT 基盤に REDCap を導入することとした。

従来当センターは、一般業務に使用する事務・学術研究ネットワーク、電子カルテを含む診療情報を共有する病院情報ネットワーク、およびバイオバンクの 3 つのネットワークが存在していた。バイオバンクの運営や臨床研究に診療情報の活用が重要であることは明らかであったが、それぞれのネットワークが相互利用可能なかたちで接続されていなかった。

われわれは、臨床研究 IT 基盤を整備するにあたり、院内ネットワークを情報の機密性に応じた 4 つの階層に分割し、情報資源を再配置した^{10,11)}。第 1 層は緩衝ネットワークであり多施設臨床研究でのインターネット経由のデータ収集を行うための外部接続を行う階層、第 2 層はインターネット利用可能ネットワークであり従来の事務・学術研究用ネットワークの階層、第 3 層は高機密ネットワークであり

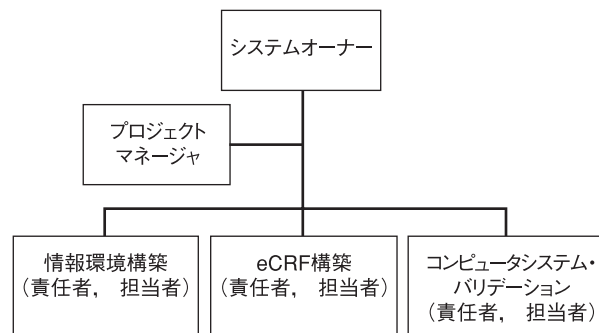


図 1 REDCap の導入・バリデーション体制

臨床研究データや文書等を扱う階層、第 4 層は最高機密ネットワークであり病院情報システムの階層である。電子カルテを二次利用するための臨床情報データウェアハウス^{3~5)}を含む臨床研究支援アプリケーションを適切な階層に配備する。集積されたデータは、電子カルテやバイオバンク^{25,26)}を含むさまざまな情報と結合し研究利用を行う。REDCap を導入するにあたり、REDCap アプリケーションを第 1 層、データベースを第 3 層に設置することとした。4 階層ネットワークイメージを図 2 に示す。

3 eCRF 構築

REDCap の導入にあたり、心臓血管内科の「Japan Peripheral Artery disease : endovascular revascularization multicenter observational study (J-Passion) : 末梢動脈疾患の血管内治療に関する多施設観察研究 (主任研究者 河原田修身)」を対象とした。本研究の目的は、下肢末梢動脈疾患に対する全国多施設・前向き登録を行い、わが国における間歇性跛行と重症虚血肢の治療実態と予後を明らかにすることである。心臓血管内科と先進医療・治験推進部が主体となり、本研究における eCRF の構築を実施する。

4 コンピュータシステム・バリデーション (CSV)

規制当局への申請のために実施される臨床試験 (治験) にコンピュータシステムを使用する場合、電磁的記録利用システムは、CSV によりシステムの信頼性が確保されていることが前提となる。また、電子的原データおよび原資料は、データ品質に関して紙記録に期待されているものと同等の基本的な要件を満たす必要があり、すべての適切な法令および規

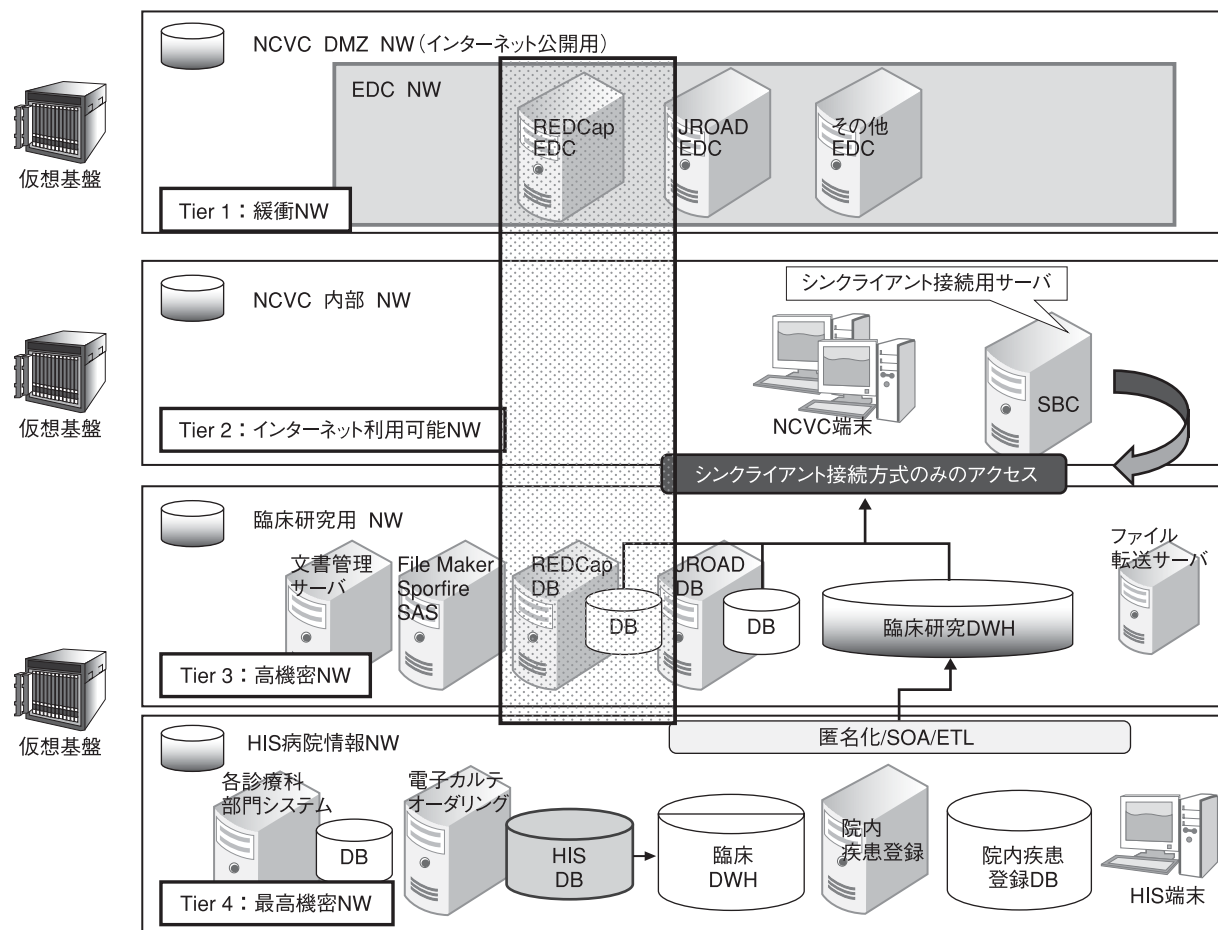


図 2 4 階層院内ネットワーク

制の要求事項に従う必要がある^{12,19,20)}。

従来の紙による臨床研究プロセスでは、紙の原資料や症例報告書に対し、作業者が standard operating procedure (SOP) に基づき一連の業務を実施し、その活動の記録は紙のかたちで保存される。この場合、各臨床研究実施施設が一連のプロセスをバリデーションするためには、SOP および記録を適切にチェックすれば良かった。コンピュータシステムによる臨床研究プロセスにおいては、従来の紙の原資料や症例報告書が、ソフトウェア・コンピュータ・電子データになる。また作業者が SOP に基づき行った業務は、電子データのかたちで記録される。この場合、従来の SOP や記録のチェックに加え、システム機能仕様の文書化、およびシステムとデータの検証が必要となる^{14~19)}。

バリデーションの具体的な方法について、現時点で拘束力のある法令はない。米国食品医薬品局

(Food and Drug Administration : FDA) の “Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures. Scope and Application (Scope and Application ガイドライン)” で推奨する CSV ガイドラインとして International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) の Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) が引用されて以来、事実上 GAMP が製薬業界の CSV 手法のデファクト・スタンダードとなっている¹⁸⁾。GAMP とは、コンピュータシステムが意図した用途および該当する規制 (GxP) に適合することを確実にするために、コスト効率に優れた実践規範のフレームワークを提供することを目的に作成された CSV のガイドラインである。コンピュータシステムの構想から廃棄までの一連のライフサイクルに従い、各フェーズでの品質管理の考え方を提示し、バリデーション活動に必要な文書とその目的・作成者・関連作業などについて、概要説明と具体的な対

応策が例示される。特に最新バージョンの GAMP 5 では、「患者の安全・製品の品質・データの完全性」を考慮し、そのリスクに応じた作業を実施することによるバリデーション活動の効率化を推奨している。

当センターの CSV を実施するうえで、GAMP の示すガイダンスに基づきバリデーション活動を行うこととした。図 3 に示すバリデーションモデルに準拠して仕様書を作成し、REDCap システムの設定およびテストを実施する。

まず、ユーザー要求仕様書 (user requirement specification : URS) で、REDCap システムが実現すべき業務要件および技術要件に関するユーザー要求事項を定義する。機能仕様書 (function specification : FS) では、ユーザー要求事項を REDCap システムにおける機能レベルでどのように実現するかを定義する。インフラ仕様書を含む各種設計仕様書 (design specification : DS) では、機能仕様書の内容をシステム構築に十分な単位まで詳細化し定義する。

REDCap システムの完全性・正確性・信頼性および意図された性能について、据付時適格性評価 (installation qualification : IQ), 運転時適格性評価 (operation qualification : OQ), 性能適格性評価 (performance qualification : PQ) を実施することにより、機能仕様書、各種設計仕様書、およびユーザー要求仕様書に定義された要求事項が満たされていることを検証する。IQ では、REDCap システムがインフラ仕様書どおりに正しく設置・設定されることを検証する。OQ では、REDCap システムが各種設計仕様書どおりに正しく設定され仕様どおりに正しく機能することを検証する。ロジカルチェックのテストは本工程で実施する。PQ では、ユーザーの観点から構築されたシステムがユーザー要求仕様書に基づき正しく構築され運用できるかを検証する。

バリデーションにおける役割として、システムオーナー (プロジェクト全体責任、REDCap システム稼働承認、バリデーション計画書・バリデーション報告書承認)、プロジェクトマネージャ (バリデーション文書作成・レビュー・承認、プロジェクト全体調整・管理)、バリデーションマネージャ (バリデーション文書作成・レビュー、バリデーション活動管理)、コンピュータシステム・バリデーション担

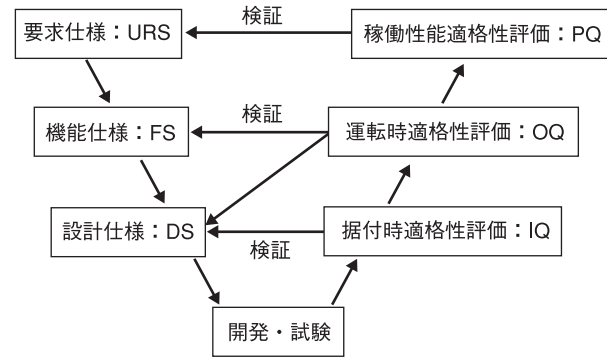


図 3 バリデーションモデル (V-MODEL)

当者 (バリデーション文書作成), eCRF 構築責任者 (バリデーション文書作成・レビュー, 業務要件最終決定), eCRF 構築担当者 (バリデーション文書作成・レビュー, 業務要件検討, PQ 実施), 情報環境構築責任者 (バリデーション文書作成・レビュー, インフラ関連課題検討・調整・決定), 情報環境構築担当者 (バリデーション文書作成・レビュー, インフラ関連課題検討・調整, IQ 実施) を定め、心臓血管内科, 先進医療・治験推進部, 情報統括部で分担する。

バリデーション計画書に従ったバリデーション活動を実施し REDCap システムの運用を開始した後は、バリデートされた状態を継続して維持していく。バリデートされた状態を維持していくために、運用開始後のシステム運用における体制・手順などの事項を定め、システム運用手順書・システムアクセス手順書・教育訓練手順書に定義する。

結 果

2013 年 3 月から約 3 か月で、情報環境構築・eCRF 構築・CSV のすべての工程を完了し、当該研究を開始することができた。REDCap の画面イメージを図 4 に示す。加えて、当センターが作成したバリデーション文書の一覧を表 1 に示す。

トラブルは合計 50 件 (IQ 4 件, OQ 28 件, PQ 18 件) 発生したが、いずれも解決でき後工程の CSV に影響を与えるものはなかった。計画書に対しての差異は生じず、全文書が承認され、その根拠を報告書で確認できたため、バリデーション完了条件を満たしたと判断した。



図 4 REDCap 画面イメージ

考 察

いくつかの商用 EDC システムのカatalogを取り寄せ、REDCap との機能比較を行った。商用の EDC システムと比べて REDCap システムにない機能は、項目ごとの入力権限の設定機能（画面単位では設定可能）、source data verification 記録の管理機能、2 段階のデータ固定機能（1 段階は可能）、固定解除の理由入力機能等であった。一方、商用 EDC システムになく REDCap システムがもつ機能としては、カレンダー機能、被験者ごとのスケジューリング機能、データインポート機能、ログインパスワード忘れの際の利用者自身によるリセット機能、survey（アンケート）機能（特定の URL にアクセスし記入）、ダブルエントリー機能、症例番号自動発行機能等であった。

REDCap は、商用 EDC システムと比較して、スポンサー側の機能の一部はもたないが、臨床研究を

実施するうえで十分な機能を備えている EDC システムであった。特に、医師主導臨床研究用に開発されているため、研究者が利用できる機能が充実している。米国で開発されているソフトウェアであるため、ある特定の条件下での文字化けなどが発生しているが、REDCap コンソシアムに要望を提出しており近く改善されるとの回答も得ている。また、クエリ発行機能等のスポンサー側機能の一部は新バージョンで搭載されており、今後徐々に機能強化されると思われる。

REDCap を導入することのメリットとして、EDC システムが混在するのに比べて、データの出力形式が統一される、ユーザー教育が標準化できる、IT 環境（OS、ブラウザ、ほか）が標準化できる、などのメリットがあると考えられる。臨床研究支援組織での研究の稼働状況の一元把握やモニタリングも可能となるかもしれない。また、研究者にとって研究の運営費用が軽減でき、操作方法が統一されることに

表 1 バリデーション文書一覧

種別	分類	文書名	文書の位置付け			内容	目次
			共通	※System	※試験毎		
設計関連	計画書	バリデーション計画書	—	○	○	バリデーション活動の計画を定めることを目的とする。本書に従って活動を実施し、REDCap システムが要求された仕様や性能どおりに正しく機能することを検証、保証するとともに、その過程を体系的に文書化し記録する。	1. 本書の目的 2. 範囲・前提 3. REDCap システムの概要 4. 対応する法規制・センター内規程 5. バリデーション体制 6. バリデーションアプローチ(実施方針、リスク評価、バリデーションの必要性、ベンダーオーディット、実施環境、バリデーション手順) 7. バリデーション文書の管理 8. プロジェクト変更管理 9. 教育訓練 10. バリデートされた状態の維持 11. 試験終了時における活動 12. バリデーションスケジュール
	仕様書	ユーザ要求仕様書 (システム導入)	—	○	—	当センターの臨床研究を実施する上で、REDCap のパッケージに必要な機能 (システム機能、信頼性、セキュリティ等) に係る要求事項) を定める。各要求事項には「High」「Low」の要求レベルを付与して管理する。	1. 概要 (本書の目的、前提) 2. REDCap システムの概要 (システムの目的、環境) 3. 法規制、社内規程 4. 要求事項 4.1 パッケージ機能に係る要求事項 ・eCRF の設計・作成、利用者管理、権限管理、被験者管理、eCRF 入力、クエリ、SDV、データ固定、電子署名、eCRF 出力、監査証跡、ユーザ認証、パスワードコントロール、クライアント PC に係る要求事項 4.2 システム要件に係る要求事項 ・システム管理、システム性能、利用者教育、システム運用
		ユーザ要求仕様書 (プロトコル構築)	—	—	○	プロトコル構築に関するユーザ要求事項を定める。プロトコル概要および、詳細は eCRF 設定書、イベント設定書、ルール定義書、コンフィグレーション設計書を参照することとする。	1. 本書の目的 2. 要求事項 ・プロトコル概要 ・プロトコルに関する要求仕様 (eCRF 設定書、イベント設定書) ・論理チェックに関する要求仕様 (ルール定義書) ・その他の要求仕様 (コンフィグレーション設計書)
		機能仕様書 (システム導入)	—	○	—	EDC システム「REDCap」に対する要求事項のうち、パッケージおよびシステムに対する機能仕様について記述する。ユーザ要求仕様書で定められた要求を、実際のテスト実施可能なまでに項目を詳細化する。	
		機能仕様書 (プロトコル構築)	—	—	○		
	設計書	インフラ設計書 (仕様書)	○	—	—	REDCap システムに対する要求事項のうち、インフラおよびシステム運用に関わる要求事項に対する仕様について記述する。	1. 概要 2. 機能仕様 2.1 サーバ機器の設置 2.2 ハードウェア要件 ・サーバ構成、必要なハードウェアスペック、バックアップ装置、無停電電源装置 2.3 ソフトウェア要件 ・バックアップ用ソフト、電源制御用ソフト、ウィルス対策ソフト、ジョブスケジュールソフト、ハードウェア/ソフトウェア構成のサマリ

表 1 (つづき)

種別	分類	文書名	文書の位置付け			内容	目次
			共通	※System	※試験毎		
設計関連	設計書	インフラ設計書 (仕様書)					3. システム運用方針 3.1 セキュリティ対策 3.2 ウィルス対策 3.3 信頼性 ・電源障害対策, バックアップ 3.4 暗号化対策 3.5 システム運用 ・運用監視, 時刻同期 3.6 クライアント PC への展開
		コンフィグレーション設計書 (システム)	—	○	—	REDCap システム共通のコンフィグレーション設定 (各種パラメータ設定) を記述する。	1. コンフィグレーション設定 ・ General Configuration ・ Security & Authentication ・ User Settings ・ File Upload Settings ・ Modules ・ Field Validation Types ・ Project Templates ・ Default Project Settings ・ Home Page ・ Footer ・ Custom Application Links ・ Publication Matching ・ Cron Jobs 2. Custom Application Links
		コンフィグレーション設計書 (データベース)	—	—	○	REDCap システムのプロトコルごとに異なるコンフィグレーション設定 (各種パラメータ設定) を記述する。	1. プロジェクト設定 (Control-Center 設定情報) 2. メインプロジェクト設定 (Main project settings) 3. メインプロジェクト設定 (Main project settings) — Research 4. オプション 1 (オプションモジュール) 設定 (Enable optional modules and customizations) 5. オプション 2 (ブックマーク) 設定 (Set up project bookmarks) 6. ロール設定
	設定書	イベント設定書	—	—	○	試験の群 (ARM) ごとにイベント詳細定義を記述する。	1. Arm Name 2. Form Name 3. Event Name 4. Days Offset 5. Offset Range (Min/Max)
		eCRF 設定書	—	—	○	eCRF の定義情報を, REDCap システムで定められた所定の書式 (EXCEL 形式) で記述する。本定義情報が, eCRF 生成のための REDCap システムへの Upload File になる。	
	定義書	ルール定義書	—	—	○	REDCap システムで実施する論理チェックの詳細を記述する。	
	手順書	eCRF 構築手順書	—	○	—	標準的な eCRF 構築手順を記述する。	1. 作業フロー 2. FileUpload 手順 3. オンラインデザイン Form 登録手順

表 1 バリデーション文書一覧 (つづき)

種別	分類	文書名	文書の位置付け			内容	目次
			共通	※System	※試験毎		
設計関連	手順書	eCRF 構築手順書					4. オンラインデザイン項目登録手順 5. Arm-Event 設定手順
	管理用資料	ドキュメントインデックス	—	○	○	REDCap システム導入に関するバリデーション活動によって作成される文書のインデックス。	
		トレーサビリティマトリックス (URS-FS) (システム導入)	—	○	—	バリデーション活動の中で、関連する仕様書 (ユーザ要求仕様書, 機能仕様書, 設計仕様書) とテスト手順書 (スク립ト) を結びつけるための「トレーサビリティマトリックス」を作成する。	1. 本書の目的 2. 範囲 3. トレーサビリティマトリックス
		トレーサビリティマトリックス (URS-FS) (プロトコル構築)	—	—	○		
		トレーサビリティマトリックス (URS-UAT) (システム導入)	—	○	—		
		トレーサビリティマトリックス (URS-UAT) (プロトコル構築)	—	—	○		
テスト関連	テスト計画書	IQ 計画書	—	○	○	REDCap システムのテスト (IQ, OQ, PQ) に関する計画と手順を定めることを目的とする。本書に従ってテスト (IQ, OQ, PQ) を実施することで、REDCap システムの設定作業が正しく実施されることを検証するとともに、その過程を体系的に文書化し記録する。	1. 本書の目的 2. 範囲 3. システム環境 4. 責任, 実施担当者 5. 実施手順 ・実施手順 ・エラー, トラブル対応手順 ・実施結果のレビュー手順
		OQ 計画書	—	○	○		6. 開始条件, 完了条件 7. スケジュール
		PQ 計画書	—	○	○	REDCap システムの環境構築作業を対象とする。なお、クライアント PC, およびネットワークについては個別に IQ は行わず, PQ における REDCap の動作確認に包含してテストする。	
	テスト手順書	IQ スクリプト (システム導入)	—	○	○	インフラ設計書の内容を正しく設定するように、画面から投入されるコマンドを順に記述し、実際のシステムの動作を確認する。	
		IQ スクリプト (プロトコル構築)	—	○	○	コンフィグレーション設計書 (システム導入) の内容を正しく設定するように、画面から投入されるコマンドを順に記述し、実際のシステムの動作を確認する。	
		OQ スクリプト	—	○	○	コンフィグレーション設計書 (データベース), イベント設定書, eCRF 設定書, ルール定義書の内容を正しく設定するように、画面から投入されるコマンドを順に記述し、実際の実際のシステムの動作を確認する。	

表 1 (つづき)

種別	分類	文書名	文書の位置付け			内容	目次
			共通	※System	※試験毎		
テスト関連	テスト手順書	PQ スクリプト	—	○	○	ユーザー要求仕様書の内容を正しく設定するように、画面から投入されるコマンドを順に記述し、実際の実際のシステムの動作を確認する。	
	テスト結果報告書	IQ 報告書	—	○	○	REDCap システムのテスト (IQ, OQ, PQ) 実施結果を文書化し記録することを目的とする。また、IQ, OQ, PQ 実施中に問題が生じた場合は、発生した問題とその対応内容を記録すると共に、IQ, OQ, PQ 完了の判断の結果を記録する。	1. 本書の目的 2. 範囲 3. システム環境 4. 役割と責任、実施担当者 5. 実施結果 6. エラー、トラブル 7. スケジュール実績 8. 計画との差異について 9. 評価・判定
		OQ 報告書	—	○	○		
		PQ 報告書	—	○	○		
総括報告書・承認書	総括報告書	バリデーション報告書	—	○	○	REDCap システムの導入におけるバリデーション活動の結果を文書化し記録することを目的とする。バリデーション計画書に定めたバリデーション活動が適切に完了したこと保証するとともに、バリデーション完了の判断結果を文書化する。 バリデーション計画書に定めたとおり、REDCap システムにおける以下の活動を範囲とした。 ・REDCap システムの導入 ・プロトコル構築	1. 本書の目的 2. 範囲 3. 前提 4. REDCap システムの概要 5. 法規制、センター内規程 6. バリデーションにおける役割と責任、担当者 7. バリデーション活動結果 ・リスク評価、ベンダーオーディット、実施環境、PQ 実施環境、バリデーション方針、パラメータ設定、開始条件、完了条件 8. バリデーション活動の概要 ・各工程のバリデーション活動、発生したエラー、トラブル、教育、バリデーション文書、プロジェクト変更管理 9. 評価・判定 ・計画との差異について、バリデーション活動の総括
	承認書	システム稼働承認書	—	○	○	システムの稼働承認を記録する。	1. システムの名称とバージョン 2. システム運用関連文書 3. 本稼働開始日 4. 本稼働開始条件 5. 本稼働の承認
運用関連	運用関連資料	教育訓練手順書	○	—	—	REDCap システム運用において必要な教育訓練の手順について記述する。本書に従った活動を実施することで、REDCap システムの PQ の実施、利用および管理を行う担当者に対し、適切に教育訓練を実施するとともに、その過程を体系的に文書化し記録することを目的とする。	1. 本書の目的 2. 範囲 3. 役割と責任 4. 利用者向け教育の実施手順 ・教育訓練の種別、教育計画の策定、教育訓練計画の内容確認、講師の条件、教材の作成と選定、実施環境の確認、教育訓練の記録、教育訓練の免除
		システム運用手順書	○	—	—	REDCap システムの運用における、システム運用体制および各種手順を規定することを目的とする。 REDCap システムの運用における以下の手順について規定する。 マスタ管理 ・アプリケーション保守対応	1. 本書の目的 2. 範囲 3. システムの概要 ・REDCap システムの環境、利用時間 4. システム運用体制 ・運用体制、役割と責任 5. マスタ管理

表 1 バリデーション文書一覧 (つづき)

種別	分類	文書名	文書の位置付け			内容	目次
			共通	※System	※試験毎		
運用関連	運用関連資料	システム運用手順書				・教育訓練 ・変更管理 ・文書管理 ・問題管理 ・電子記録・電子署名 ・定期的レビュー ・試験終了時の原本データ移行手順 ・システムの廃棄	6. アプリケーション保守対応 ・PQ 実施方針 7. 教育訓練 8. 変更管理 9. 文書管理 ・文書 ID, 版数管理 10. 問題管理 11. 電子記録・電子署名 ・eCRF の原本, 電子署名および監査証跡の位置づけ, 電子署名に関する教育訓練 12. 定期的レビュー 13. 試験終了時の原本データの移行手順 14. システムの廃棄 ・システム廃棄フェーズの作成文書
		システムアクセス手順書	○	—	—	REDCap システムの運用における, アクセス管理のプロセス (アクセス権限付与の依頼, アクセス権の承認, 設定, 変更, 無効化, および記録と保管, 試験終了時の利用者の管理) を文書化することを目的とする。 REDCap システムのアクセス管理のプロセスにおける以下の手順について規定する。 ・セキュリティ管理 ・利用者管理	1. 本書の目的 2. 範囲 3. 役割と責任 4. セキュリティ管理 ・物理セキュリティ, 論理セキュリティ, パスワード, ウイルス対策, セキュリティパッチ 5. 利用者管理 ・利用者の登録, 利用者の変更・削除, パスワードの初期化, 利用者アカウントの確認, 試験終了時の利用者管理

※ 共通する場合は 1 文書にまとめることも可能

よる研究班でのスムーズな EDC システム利用が可能になるというメリットも考えられる。将来的に若手研究者の教育も兼ねて, 研究者自身が設定できるようにしたい。

CSV について, 製薬企業の実施するバリデーションは一般に多くの費用が必要であり, 従来から実装段階でオーバー・クオリティ (過品質) に陥る可能性が指摘されていた¹⁶⁾。GAMP を始めとする既存の CSV 手法は, 医薬品製造における自動製造装置やプロセス制御のバリデーション手法をモデルに作成されており, 多施設臨床研究で使用される EDC システムのような IT システムのバリデーションに適しておらず, 実施に多大なコストを必要とする場合がある。GAMP 5 では CSV 作業の効率化とコスト削減のため, リスクベースアプローチに基づくアセスメントの導入が提案されているが, アセスメントの実施自体に非常に高度な専門性が必要であり, 必ずし

も容易に適用できない^{27,28)}。加えて, 従来の CSV におけるアセスメントの多くは, 工程の明確化による「患者の安全・製品の品質・データの完全性」等の品質リスク評価を意図したものであり, 情報漏洩や改竄等の社会的脅威によるリスクに対応することは考慮されていない^{27,28)}。

FDA は, 21 CFR Part 11 対応の負荷を緩和するために, Scope and Application ガイドラインにおいて, 特定の要件を満たせば紙の記録を作成するためにコンピュータを使用しても 21 CFR Part 11 の対象としない場合があることを明らかにしている¹³⁾。特定の要件とは, 「電子記録を紙に印刷するためにコンピュータを使用し, 適用されるプレディケート・ルールの全要件をこの紙の記録が満たしており, この紙の記録を用いて規制対象の作業を行う」ことである¹³⁾。REDCap は, 21 CFR Part 11 対応に必要な機能を備えている EDC システムであり, その検証文

書が REDCap コンソシアムに加入すれば閲覧することが可能である²²⁾。しかし 21 CFR Part 11 に対する CSV は、特定のシステムに対して行うものではなく、各施設が主体となり当該システムの導入から廃棄までの一連の運用に対して行うものである。REDCap コンソシアム上の議論によると、米国の ARO では、Scope and Application ガイドラインに従い、治験を実施する際は紙の CRF を原本とするとして、REDCap のバリデーションを行わない場合も多い。しかし、本来 CSV は、各 ARO において臨床研究でコンピュータシステムを利用するために必要な文書管理や運営体制を確立・検証するための活動である。法令の意図を正しく汲み取り適切に実施すれば、研究の信頼性確保のためのコンピュータ利用適正化という観点で、その効果を過小評価することはできないと考える。GAMP は、あくまで製薬業界の自主規制のガイドラインであり、その適用の法的拘束力はない。わが国の ARO に適した新しいバリデーション手法の開発が必要である。われわれの実施したバリデーション活動は決して完成されたものではない。何卒、諸賢のご批判とご指導を賜りたい。

結 論

研究者主導臨床研究向け無償 EDC システムである REDCap の導入、eCRF 構築、および CSV を実施し、臨床研究を開始することができた。本システムは安価に導入が可能であり、非常に有用であることが示唆された。本稿がわが国における REDCap 普及の一助となり、わが国の研究者主導臨床研究におけるコンピュータ適正利用の議論がより一層活発となることを心から期待している。

【謝 辞】

本稿の執筆に当たり、国立循環器病研究センター心臓血管内科 安田聡部門長、河原田修身医長、先進医療・治験推進部 濱崎俊光室長に謹んで感謝の意を表します。本研究は、厚生労働省早期・探索的臨床試験拠点整備事業により助成されています。太田恵子と山本景一は、本稿の equally contributed author です。

長らく世界的な医療統計家としてご活躍されました上坂浩之先生が、2015 年 5 月 11 日にご永眠されました。本研究

の eCRF 作成で対象としたプロトコルの統計部分は上坂浩之先生によるものです。謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

文 献

- 1) Embi PJ, Payne PR. Clinical research informatics : challenges, opportunities and definition for an emerging domain. J Am Med Inform Assoc 2009 ; 16 : 316-27.
- 2) Prokosch HU, Ganslandt T. Perspectives for medical informatics. Reusing the electronic medical record for clinical research. Methods Inf Med 2009 ; 48 : 38-44.
- 3) Yamamoto K, Sumi E, Yamazaki T, et al. A pragmatic method for electronic medical record-based observational studies : developing an electronic medical records retrieval system for clinical research. BMJ open 2012 ; 31 : 2 (6). e001622.
- 4) Yamamoto K, Yamanaka K, Hatano E, et al. An eClinical trial system for cancer that integrates with clinical pathways and electronic medical records. Clin Trials 2012 ; 9 : 408-17.
- 5) 山本景一ら. 電子カルテを利用した臨床試験被験者リクルートメント予測指標の開発. 医療情報学 2013 ; 32 (6) : 295-300.
- 6) 山本景一ら. 医療情報の統合に向けた臨床情報データベースの構築. 実験医学 2011 ; 29 : 2501-7.
- 7) 日本学術会議. 我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策. <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t140327.pdf> (2014.3.27 アクセス)
- 8) 国立大学附属病院長会議, 国立大学附属病院臨床研究推進会議. 臨床研究の信頼性確保と利益相反管理に関する緊急対策. http://www.univ-hosp.net/guide_cat_02_5.pdf (2013.9.19 アクセス)
- 9) Rebecca Daniels Kush. eClinical Trials : Planning & Implementation. CenterWatch Inc. 2003.
- 10) Yamamoto K, Haraguchi R, Kuwata S. Establishing a resilient clinical research infrastructure to protect information leakage : a four-tier in-hospital network for clinical research. The 35th annual meeting for the Society for Clinical Trials 2014, p.135-6.
- 11) 山本景一ら. ナショナルセンターにおける安全性と効率性の両立を目指した臨床研究 IT 基盤整備の取組. 日本臨床試験研究会第 5 回学術集会総会 2014.
- 12) U. S. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures ; Final Rule. 1997. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>
- 13) U. S. Food and Drug Administration. Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures. Scope and Application.

2003.
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
- 14) U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Trials. 1999.
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126402.htm>
- 15) U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations. 2007.
<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf>
- 16) 山本景一ら. FDA ガイダンス・産業界のためのガイダンス 臨床研究で使用するコンピュータ・システム (解説). 臨床評価 2007 ; 35 (1) : 104-6.
- 17) U. S. Food and Drug Administration. General Principles of Software Validation ; Guidance for Industry and FDA Staff. 2002
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm>
- 18) 山本景一ら. GAMP5 コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ. 国際製薬技術協会 (International Society for Pharmaceutical Engineering) 2009. ISBN : 1-931879-64-8
- 19) Pharmaceutical Inspection Convention. PIC/S Guidance : Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments. 2007.
http://www.picscheme.org/pdf/27_pi-011-3-recommendation-on-computerised-systems.pdf
- 20) 厚生労働省. 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について (日本版 ER/ES 指針). 2005.
<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2005/file/0401022.pdf>
- 21) 厚生労働省. 医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン. 2012.
<http://www.pref.saitama.lg.jp/uploaded/attachment/417507.pdf>
- 22) REDCap Consortium. <http://www.project-redcap.org/>
- 23) Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) — a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform 2009 ; 42 (2) : 377-81.
- 24) National Institutes of Health (NIH). Clinical and Translational Science Award (CTSA) program. 2006. <https://www.ctsacentral.org/>
- 25) ナショナルセンター・バイオバンク・ネットワーク プロジェクト (National Center Biobank Network : NCBN). <http://www.ncbiobank.org/index.html>
- 26) 国立循環器病研究センター バイオバンク. <http://www.ncvc.go.jp/biobank/>
- 27) U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring. 2013.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>
- 28) リスクマネジメント規格活用検討会. ISO31000 : 2009 リスクマネジメント解説と適用ガイド (Management System ISO SERIES). 日本規格協会. 2010.