

本邦であれば、電子カルテを製薬企業の担当者が CRF と確認をするというスタイルがよく用いられているが、香港では、個人情報保護の観点から、医師以外が CMS の画面を確認することはないということであった。SDV の方法については、基本的に紙のアウトプットを担当者に閲覧する方法である。企業の担当者が望む、Audit を含む電子データを閲覧することが可能であるということが聞き取り調査より判明した。

#### 4. 考察

香港は、歴史的な背景から、欧州の影響を広く受けていると言える。

医療領域については、1990 年代から香港版電子カルテといえる CMS の開発・導入が進んできているが、公的 ID と連携し長期間に渡って診療記録を保存しておくことができ、他院であっても閲覧することが可能という意味では、香港地域における生涯型の電子カルテとしてみることもできる。このことは、現在・将来に対して、どのような既往歴があるのか？薬剤の反応性に問題がないのか？などといった臨床試験のリクルートメントにメリットを興じることができる。もともと、CMS のシステム開発時より臨床試験にも対応できるように考えられており、「特に症例登録に対してのメリットは大きい」というのは頷けるところであろう。

香港のようなコントロールし易い国土の大きさ、医薬品の承認申請の違いもさることながら、病院情報システムの思想・設計・(各病院でのカスタマイズなしに)運用の共通化がかなり効率的に進められていることが判明した。最低限のシステムポリシーの標準化、およびシステム構造(データ構造も含む)の標準化によるメリットは大きく、また、これらの教育を受けた研究者が、アジア地域での臨床試験を進める原動力になるだろう。

多くのアジア地域では、日本や韓国・中国以外の国々でパン・アジアネットワークを進めつつあり、香港も拠点のひとつになることが予想される。英語圏であるというメリットと、欧米型の医療システムという基盤をもったアジアの国々と対等に協力関係を進めるためには、国とアカデミアが協力して、世界に通用する強い方向性を示す必要があるだろう。

#### 5. 結論

臨床試験の国際化に対応して、環境整備が進んでいる香港を訪問、施設調査を実施した。その結果、1990 年代より共通のインフラストラクチャーを用いた病院情報システムが利用されており、研究者が主導する臨床試験にも対応可能であることが分かった。一方、製薬企業が主導する臨床試験については、企業のシステムを英語のまま利用していることが分かった。病院情報システムを製薬企業と繋げるということは、個人情報の観点から実施されておらず、SDV についても同様であることが分かった。

香港では、行政区の中で閉じているが効率的な運用を行っており、欧米に対しても問題なく対応できていることが分かった。

# HKSAR Government Health



Source: Hospital Authority IT Development (Past, Present, Future), 2009

図 1 香港における病院と行政の関係

## Scope of IT Operations



HA IT Services	Who Do We Support ?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Employees: 285</li> <li>• Contingent workers: 324</li> <li>• 3 Corporate data centers and 14 hospital data centers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 52,000 HA employees</li> <li>• 120 HA organisations in 200 buildings</li> <li>• 7 million+ HK residents</li> <li>• 14,390 vendors in HA's supply chain</li> <li>• The DH Centre for Health Protection</li> </ul>

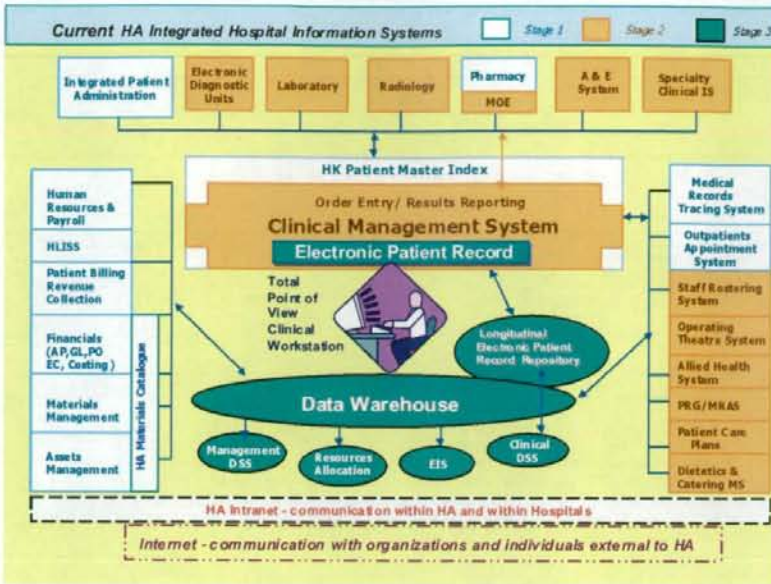
Electronic Transactions	
CMS transactions	2 million per day
ePR transactions	300,000 per day
OPAS/PAS transactions	330,000 per day
Laboratory requests per annum	12.2 million
Dispensing transactions per annum	44.4 million
Radiology examinations per annum	3.4 million
Financial transactions per annum	26.1 million
HR/Payroll transactions per annum	2.4 million
Procurement/SCM transactions per annum (excl. Drugs)	6 million

Network Infrastructure	
Desktop PCs	23,000
LANs / Nodes	250 / 3300
WAN Lines	260
Servers (Processors)	750 (2000)
Data stored on the network	126 terabyte

Messaging	
Mailboxes	30,000
Instant messaging users	700
Internal E-mail messages per month	13 million
Internet E-mail messages per month	1.4 million
Viruses blocked per month	20,000

Source: Hospital Authority IT Development (Past, Present, Future), 2009

図 2



3



分担研究報告書

Health Level Seven (HL7)における臨床試験分野の電子的標準化の動向調査

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**

本分担研究では、「新たな治験活性化5ヵ年計画」にもIT化による効率化を一層推進するとして例示されたHL7について、さらに近年の動向を調査するために実施された。情報の収集はHL7のWebサイトならびにHL7のWorking Group Meetingに参加して行われた。

その結果、HL7はISO、CEN、CDISCともJoint Initiative Council(JIC)を結び、相互に反する標準は作らず、また相互に標準の承認を促進する態勢となっていることがわかった。さらに次期eCTDに位置づけられたRPSの開発も進められ、そしてCDISCからHL7側へStudy ParticipationやStudy DesignやMessage・Subject Dataとして標準提案があり、これらはユースケースから議論され、SDTMなどのモデルのまま議論されるのではないことが判明した。また欧州の状況も踏まえ、EHR Clinical Research Functional Profileの作成がなされていた。JIC初のプロジェクトであるICSRについては、各団体のスコープが違うことや、導入の困難さなどが明らかとなった。

**A.研究目的**

日本の治験は、規制が厳しく、費用も高く、時間もかかり、ここ数年の治験届出件数も落ち込んでいることから「治験の空洞化」とか、また海外で使える医薬品が国内で未承認のために使えない状況を「ドラッグ・ラグ」といわれ、その改善が国民からも求められている。そこで厚生労働省と文部科学省が2003年からの「全国治験活性化計画」に引き続き、2007年に「新たな治験活性化5ヵ年計画」を発表し、その中で「治験のスピードアップとコスト低減を図るため、(中略)IT化による効率化を一層推進する」としている。そして「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」ということも載せている。

CDISCは、Clinical Data Interchange Standards Consortiumの略で、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公開された学際的非営利団体である。一方、HL7はヘルスケア領域でのデータ交換標準を策定する団体であり、名称はOSI(Open System Interconnection)の第7層アプリケーション層に由来する。従って、CDISCもHL7も標準化団体(SDO: Standards Development Organization)であり、相互の協力体制が2001年に確立している。

そこで本分担研究では、治験だけではなく、広く自主臨床試験なども含む臨床試験領域に関するHL7の電子的標準化活動を調査してまとめる。

**B.研究方法**

まずHL7のWebサイト(<http://www.hl7.org>)にアクセスして全体的な動向を把握し、さらに2009年1月11日～16日に、米国のOrlandoで開催されたHL7のWorking Group(WG) Meetingに

参加し、実際に標準化の策定作業に関わるとともに、情報収集を行った。なおHL7にて臨床試験分野の議論はRCRIM (Regulated Clinical Research Information Management) というWGが担っており、以下がOrlandoにおけるHL7 RC RIMのAgendaで、Q1 = 9:00-10:30am; Q2 = 11:00-12:30pm; Q3 = 1:45-3:00pm; Q4 = 3:30-5:00pmとなっている。トピックが多いため、途中sub-groupに分かれている。

Jan. 11

Q4: HL7/CEN/ISO meeting

Jan. 12

Q3: RPS (Regulated Product Submission) Overview

Q4: RPS Development Status

Jan. 13

Q1: Stability / SPL (Structured Product Labeling)

Q2: ICSR (Individual Case Safety Report)

Q3: SPL

Q4: Presentation on Care Record and Care Plan

Jan. 14

Q1: BRIDG (Biomedical Research Integrated Domain Group) Update

Q2: RPS

Q3: Business meeting (co-chair election, etc.)

Q4: Vocabulary Update

Jan 15

Q1: EHR (Electronic Health Record) Clinical Research

Q2: Updates on ICSR

Q2: CDISC to HL7 Message-Subject Data

Q3: CDISC to HL7 Study Participation

Q4: CDISC to HL7 Study Design

Sub-Group

Jan. 13

Q1-3: RPS

Q4: BRIDG Users Group

Jan. 14

Q1-2: CDISC to HL7 Message-Subject Data

Jan 15

Q1-2: CDISC to HL7 Message-Subject Data

Agendaの中でも臨床試験分野との関連の深い、HL7/CEN/ISO meeting、RPS、ICSR、EHR Clinical Research、Message-Subject Data、Study Participation、Study Designに限定して以下結果を記す。なおBRIDGとVocabularyについては、CDISCに関する分担報告と重複する部分が多く、またStabilityは製品の安定性、SPLは添付文書における製品情報を構造化して表記する方法に関する事項で直接臨床試験に関わることはないため本研究の結果への記載は省略する。

(倫理面への配慮)

本研究では、個人のプライバシーに関する情報等は直接扱っていない。また、臨床試験において倫理的事項は重要であるが、本研究では電子化に限定した議論のみを扱っており、倫理的事項は、対象とせず、問題とはならないと考える。

## C. 研究結果

### 1. HL7/CEN/ISO meeting

様々な団体で独立して標準を策定すると、いずれのものを国際標準とするか争いが起こることが懸念された。そこでHL7とCEN (Comite Europeen de Normalisation)、ISO (International Organization for Standardization)との間で、相反する標準を策定せず、いずれかで標準となっているものは、3団体間で標準として迅速に承認するというJoint Initiative Councilを結成した(JIC)。2008年にはCDISCもJICに加入することとなった。

## 2. RPS

RPS は、薬事の規制下にあるあらゆる製品 (Product) を電子的に承認申請するための様式である。従って医薬品のみならず、医療機器なども対象となる。新薬の電子的申請の様式としては、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) にて取り決められた e-CTD (Electronic Common Technical Document) があり、日本でも既に導入されているが、RPS は包括的な次期 e-CTD と位置づけられている。

RPS の機能としては、ドキュメントのライフサイクル管理、ドキュメントの再利用、申請のライフサイクル管理、コンピュータによるレビュー支援などがある。

PRS について Release1 は 2007 年 5 月に既に HL7 で承認され、2008 年には ANSI に認定されているが、現在その Release2 が検討されており、Release1 の機能に加え、双方向のコミュニケーション、参照機能 (ハイパーリンク)、国際要件の包含などが検討されている。今後のスケジュールとしては、開発とテストを繰り返し、2010 年には完成の予定である。

## 3. Study Participation

Study Participation は、CDISC から HL7 側へ提案された標準である。その目的は、Entity (試験実施者、医療機関、検査機関、CRO やスポンサーなど) を電子的に規定することである。これは CDISC 標準の 1 つである SDTM (Study Data Tabulation Model) の DM (Demographics) ドメインに対応して作られている。その利用形態としては、申請者 (企業) などから当局、または当局間が想定されている。

2009 年 1 月の時点で、Study Participation の Release1 が DSTU (Draft

Standard Trial Use) の投票にかけられ、賛成 33 票 (31%)、反対 7 票 (6%)、保留 57 票 (53%)、無投票 11 票 (10%) で可決された。反対意見としては、recruitment rate estimates はこのドキュメントに含めなくて良いというものや、trigger event の情報が不足しているなどであり、これらは改善されることとなった。

## 4. Study Design

Study Design も CDISC から HL7 側へ提案された標準である。その目的は、試験デザインや適格基準 (eligibility criteria) などの情報を電子的な標準様式で送るメッセージを規定することである。具体的に含まれる内容としては、群別、割付法、介入方法、評価方法、統計手法などである。BRIDG を基盤モデルとしており、利用形態としては申請者から当局へ送られることを想定している。

この Study Design も 2009 年 1 月に投票にかけられ、賛成 33 票 (31%)、反対 7 票 (6%)、保留 58 票 (54%)、無投票 10 票 (9%) で可決された。反対意見としては、Common Product Model との表記上の相違の問題、Precondition の表記上の区別、予定症例数をモデルに加えることなどが指摘され、今後対応されることとなった。

## 5. Message-Subject Data

この Message-Subject Data も CDISC から HL7 側へ標準提案が予定されているもので、ドキュメントとしてはまだ作成過程にある。その目的は、被験者データを送付するためのメッセージ標準を作成することにある。内容としては、CDISC 標準の 1 つである SDTM と Audit Trail (監査証跡) を含む。これも BRIDG をモデル基盤としており、利用形態としては申請者から当局へ送られることを想定している。

## 6. EHR Clinical Research

EHR Clinical Research としては、現在

Functional Profile が議論されている。この目的は臨床研究に EHR を用いるための国際的な要件をまとめるためである。この活動は米国研究製薬工業協会 (PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) の主導で行われ、HL7 の EHR と RCRIM の両 WG、そして CDISC が協力している。具体的にはこれまで HL7 EHR と RCRIM で進めてきた Functional Profile と、OpenEHR とともに EHR のコミュニケーション標準である ISO13606 を推し進める欧州の電子カルテのベンダー協会である EuroRec の Criteria とのマッピングを行い、必須事項と任意事項とを明確にする作業がなされている。

## 7. ICSR

HL7/CEN/ISO meeting の項でも記したように最初の JIC プロジェクトとして標準化の作業がなされている。ICSR は医薬品等による副作用の個々の症例を企業から規制当局、さらに規制当局間でやり取りするためのメッセージ標準で、個別症例安全性報告のことである。もともとは ICH で 2001 年に制定された ICSR が、HL7 側で改訂されて ISO へ提出された。しかもその後、ICH 側でも改訂作業が始まった際に、米国規制当局側が HL7 形式による ICSR を強く要望したため、ICH においても SDO を活用することになり、ISO のヘルスケアの電子化を議論する TC215 の薬事を担当する WG 6 で、検討がなされている。現在 ISO で最終国際標準(Final International Standard)の 1 つ前の DIS (Draft International Standard) が作られ、2009 年中には投票にかけられることになっている。また ISO および ICH のスコープがヒト用医薬品のみであるのに対し、HL7 はさらに医療機器や栄養補助剤、化粧品、さらに動物用医薬品も対象にしていることから、Part1 と Part2 の 2 つの DIS が作成された。

## D. 考察

IMS の World Review によると現在、世界の医薬品の市場の約半数を北米が占め、日本と欧州をあわせても全体の 1/4 にしかならず、北米優位な状況となっている。そして米国において、かつてのハリケーンのカトリーナによる医療記録の大損失を教訓に、ヘルスケア分野の情報システム化は強力に推し進められ、2014 年までに全米電子カルテ化を達成することが、前ブッシュ大統領令として保健省の医療情報担当官から発表されている。この動きはオバマ大統領になっても継続されることになっており、オバマ大統領の就任演説で「wield technology's wonders to raise health care's quality and lower its cost (技術の驚異的な力を使って医療の質を向上させ、コストを下げる)」と述べられ、Agenda でも「今後 5 年間にわたり年間 100 億ドルの投資を実施し、電子カルテなどを含む電子医療情報システムを成し遂げる」としている。

このように米国を中心にヘルスケア分野の情報システム化が推し進められ、また先の保健省の医療情報担当官が 2003 年に保健省管轄の機関は HL7 の使用を義務付けた。そのため CDISC や ICH も HL7 を活用することとなった。さらに HL7、CEN、ISO、CDISC 間で JIC が結ばれ、いずれかの団体で標準となれば、すぐに国際的にも標準となる道筋が作られた。この第一号が ICSR であり、次期 e-CTD も RPS という HL7 ベースになると考えられている。しかし団体が違えばスコープにもずれが生じ、ICH と ISO の TC215WG6 が対象をヒト用医薬品のみであるのに対し、HL7 はヒト用医薬品に限らず、薬事規制対象の医療機器や化粧品や栄養補助剤、動物用医薬品等も含めている。この点が ICSR で既に問題となっており、今後 RPS でも議論されることと考えられる。

CDISC から HL7 側へ標準の提案がされる際は、CIDSIC 標準の SDTM や ODM などがあるまま HL7 側へ出されるのではなく Study



Participation や Study Design や Message-Subject Data といった新たなドキュメントとして議論されている。これは HL7 の Version3 では、ユースケースから Reference Information Model (RIM) というヘルスケアに共通したオブジェクト指向のモデルを基に開発され、さらにバイオメディカルリサーチに特化したモデルである BRIDG を用いて表現されるため、SDTM などでもユースケースとして記述し、オブジェクト指向によって開発する必要があるためである。

このように米国を中心に影響力を大きくしてきている HL7 であるが、諸外国、特に欧州の動向を考慮にいれなければ、真に国際標準とならないことから、EuroRec の Criteria を盛り込んだ EHR の Clinical Research Functional Profile が検討されている。現状においては単に EHR、すなわち電子カルテを臨床試験遂行において紙カルテの代わりに原資料として確認するために求められる要件であるが、将来的には EDC に求められる要件まで議論されるようになると考えられる。

最後に、HL7 のメッセージングには現在大きく分けて Version2 と Version3 がある。Version2 はメッセージの種類を表す 3 文字に続き、縦棒のデリミターなどで、要素を区切る方式で、米国の医療機関を中心として普及している。しかし Version2 の要素共有の限界や、現在の XML やオブジェクト指向の利点を生かすため Version3 が開発された。ただその Version3 は大きなヘルスケア全体を概念化した RIM をベースとして、関連するドメインとの合議による調整が難しく、またモデルを理解してシステム化することも難しいことから、シンプルなシステムを除いてあまり実装例がない。ドキュメントとして標準化ができて果たして円滑な実装ができるかという点では ICSR をはじめ今後の動向が注目される。

## E. 結論

分担研究として、HL7 における臨床試験分野の電子的標準化の動向を調査した。HL7 は米国を中心に台頭してきたが、ISO や CEN、CDISC といった SDO と JIC を結び相互に反する標準は作らず、また相互に標準の承認を促進する態勢であることがわかった。ICH もこれら SDO や JIC を活用している。そして HL7 内では主に RCRIM という WG で、電子申請全般の様式である RPS の検討がなされていた。さらに CDISC からは、Study Participation や Study Design や Message-Subject Data として標準提案があり、これらはユースケースから議論され、SDTM などのモデルのまま議論されるのではないことが判明した。また HL7 の EHR や RCRIM の WG のみならず、欧州の EHR の標準化も踏まえ、EuroRec などの Criteria も考慮して Functional Profile の作成がなされていた。JIC 初のプロジェクトである ICSR については、HL7 Version3 に基づき開発されているが、HL7、ISO、ICH とスコープが違うことや、Version3 の導入の困難さなど課題もあることが明らかとなった。

## 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

① George Ochieng Otieno, Toyama Hinako, Asonuma Motohiro, Koide Daisuke, Naitoh Keiko: Measuring effectiveness of electronic medical records systems: Towards building a composite index for benchmarking hospitals. International Journal of Medical Informatics 77(10):657-69, 2008

### 2. 学会発表

①小出大介: 医薬品の電子的個別症例安全性報告, 第 28 回医療情報学連合大会論文

集, 436-9, 2008.

#### 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

### III.研究成果の刊行に関する一覧表



## 論文

Elevated Serum Uric Acid is an Independent Predictor for Cardiovascular Events in Patients With Severe Coronary Artery Stenosis.

Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi KI, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Nagai R; The JCAD Study Investigators.

Circ J. 2009 Mar 31.

Gender Differences in Patients With Coronary Artery Disease in Japan.

Kambara H, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R; The JCAD Study Investigators.

Circ J. 2009 Mar 11.

Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point design.

Kohro T, Yamazaki T.

Hypertens Res. 2009 Feb;32(2):109-14. Epub 2009 Jan 16.

Elevated serum C-reactive protein levels predict cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study.

Shimada K, Fujita M, Tanaka A, Yoshida K, Jisso S, Tanaka H, Yoshikawa J, Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R; JCAD Investigators.

Circ J. 2009 Jan;73(1):78-85. Epub 2008 Nov 17.

Demographics and changes in medical/interventional treatment of coronary artery disease patients over a 3.5-year period in Japan: the Japanese Coronary Artery Disease Study: trend examination.

Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R; JCAD Investigators.

Circ J. 2008 Sep;72(9):1397-402.

Genetic variations of Mrf-2/ARID5B confer risk of coronary atherosclerosis in the Japanese population.

Wang G, Watanabe M, Imai Y, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Kohro T, Amiya E, Sugiyama T, Fujita T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R.

Int Heart J. 2008 May;49(3):313-27.

The Japanese national health screening and intervention program aimed at preventing worsening of the metabolic syndrome.

Kohro T, Furui Y, Mitsutake N, Fujii R, Morita H, Oku S, Ohe K, Nagai R.  
Int Heart J. 2008 Mar;49(2):193-203. Review.

Rationale and design of a study to examine lower targets for low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in coronary artery disease patients.

Nagai R, Izumi T, Kurabayashi M, Daida H, Tojo T, Hasegawa A, Miyauchi K, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Yamazaki T; JCADII Investigators.  
Circ J. 2008 Apr;72(4):515-20.

Recurrence of late-acquired incomplete stent apposition following sirolimus-eluting stent implantation.

Iwata H, Ako J, Nagai R.  
J Invasive Cardiol. 2008 Sep;20(9):E265-8. Review.

Prognostic value of heart rate profiles during cardiopulmonary exercise testing in patients with cardiac disease.

Goda A, Koike A, Iwamoto MH, Nagayama O, Yamaguchi K, Tajima A, Sawada H, Itoh H, Isobe M, Aizawa T.  
Int Heart J. 2009 Jan;50(1):59-71.

An initial case of suppressed restenosis with nuclear factor-kappa B decoy transfection after percutaneous coronary intervention.

Suzuki J, Tezuka D, Morishita R, Isobe M.  
J Gene Med. 2009 Jan;11(1):89-91.

Long-term follow up of initial clinical cases with NF-kappaB decoy oligodeoxynucleotide transfection at the site of coronary stenting.

Egashira K, Suzuki J, Ito H, Aoki M, Isobe M, Morishita R.  
J Gene Med. 2008 Jul;10(7):805-9.

Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging.

Sato A, Hiroe M, Tamura M, Ohigashi H, Nozato T, Hikita H, Takahashi A, Aonuma K,

Isohe M.

J Nucl Med. 2008 Apr;49(4):564-72. Epub 2008 Mar 14.

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,Vol28,No.1,39-49,2008

木内貴弘、西内啓、青木則明『わが国における臨床試験登録の現状と今後、循環器科,64(3):271-277,2008

吉富克則、古川裕之、宮本謙一『臨床試験の効率化を目的とした電子カルテから e-CRF へのデータ転送の方向性、臨床薬理,39(3),91-97,2008

吉富克則、古川裕之、宮本謙一『臨床試験において収集される有害事象情報の実態調査、臨床薬理,39(3),99-104,2008

高月公博、古川裕之、宮本謙一『個別症例安全性報告の因果関係評価基準の問題点、臨床薬理,34(9),838-846,2008

高月公博、古川裕之、宮本謙一『後発医薬品会社における個別症例安全性報告の因果関係評価基準、臨床薬理,39(5),173-180,2008

小川智美、古川裕之、内潟将宏、畠真理子、宮本謙一『臨床試験支援者の教育システム構築のための現状把握および教育コンテンツの検討、臨床薬理,39(3),181-186,2008

高月公博、古川裕之、宮本謙一『製造販売後調査における調査票の現状と標準化の提案、臨床薬理,34(12),1105-1112,2008

古川裕之『事前ヒアリングは、なぜ必要か?、Clinical Research Professionals No.7,31-36,2008

古川裕之『日本臨床薬理学会認定 CRC,月刊薬事増刊「プラスアルファの薬剤師になる」,50(10),1611-1616,2008

古川裕之、川村和美、松田純『薬剤師のモラルディレンマ 第8回 患者に無断で行われている臨床研究に気づいたとき、薬局,59(10),3144-3149,2008

古川裕之『第8回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2008 in 金沢を主催して、日本病院薬剤師会雑誌,44(12),1703-1706,2008

古川裕之『臨床試験推進における薬剤師の役割、からだの科学増刊「これからの薬剤師」,154-157,2009

古川裕之『医薬品使用時の安全管理に必要な新しい視点 - 報道事例から学ぶ -,Clinical Pharmacist,1(2),120-125,2009

古川裕之、井草千鶴、野村守弘、榎本有希子、大西純一、久保田篤司、澤村正、寺田淳、山崎三佐子、神谷晃『治験・臨床研究実施状況および実施体制に関する調査報告 2008,日本病院薬剤師会雑誌,44(3),340-344,2009

書籍

- 木内貴弘『平成17年度日本医師会治験推進研究「治験IT化の現状と課題」成果』,CRCとCRAのためのEDCガイドブック,メディカ出版,2008,184-190
- 木内貴弘『第9章 今後の治験IT化に向けた動きとEDC. EDCを使用した臨床試験の進め方』,情報儀技術協会,2008,165-182
- 小出 大介『治験データ電子化のポイント』,臨床試験対策委員会,CRCとCRAのためのEDCガイドブック,メディカ出版,大阪,2008,163-72
- 石川洋一『医療機関(CRC)から見た治験の電子化とEDC活用のポイント』,技術情報協会,EDCを使用した臨床試験の進め方,技術情報協会,東京,2008.5,138-147
- 石川洋一『医療施設における治験システムの実例紹介』,日本病院薬剤師会,CRCとCRAのためのEDCガイドブック,メディカ出版,大阪,2008.4.
- 大津 洋『クリニカルデータマネジメントにおける標準化』,日本病院薬剤師会,CRCとCRAのためのEDCガイドブック,メディカ出版,大阪,2008.4,156-162
- 原 量宏、横井英人、小西久典、寅野貴史、原田顕徳『香川県におけるデジタルマンモグラフィ遠隔診断システム「オリーブマンモネットワーク」の構築』,DIGITAL MEDICINE,2008,28-29
- 原 量宏『病院情報システムと遠隔医療、かがわ遠隔医療ネットワーク、そして日本版EHRの実現』,「医療機器システム白書2008」,39630,254-260
- 原 量宏、中林正雄『周産期電子カルテシステムを用いたハイリスク妊娠の自動診断』,周産期医学,2009,120-127

#### 雑誌

- George Ochieng Otieno, Toyama Hinako, Asonuma Motohiro, Koide Daisuke, Naitoh Keiko『Measuring effectiveness of electronic medical records systems: Towards building a composite index for benchmarking hospitals』,International Journal of Medical Informatics,77(10),657-69,2008
- 小出大介、岡田美保子『医薬品の電子的個別症例安全性報告』,第28回医療情報学連合大会論文集,436-9,2008
- 石川洋一『総説:小児の誤飲』,J.Jpn.Soc.Hosp.Pharm,45(2),173-177,2009
- 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,Vol28,No.1,39-49,2008



#### IV.研究成果の刊行物・別刷





## REVIEW

# Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point design

Takahide Kohro<sup>1</sup> and Tsutomu Yamazaki<sup>2</sup>

Recently, results of several cardiovascular clinical trials conducted in Japan were published. Most of them were designed as prospective randomized open-label blinded end-point (PROBE)-type trials, in which patients were randomly allocated to different regimens and both the patients and doctors are aware of the regimen being administered. Although the PROBE design enables performing trials resembling real-world practices, entails low costs and renders patient recruitment easier, it presents several conditions that have to be satisfied to acquire accurate results, due to its open-label nature. Principally, the so-called hard end points, which are judged by objective criteria, should be used as primary end points in order to prevent biases. In this article, a general description of various designs of clinical studies is provided, followed by a description of the PROBE design, and the precautions to be taken while conducting PROBE-designed trials by comparing trials conducted in Japan and the West.

*Hypertension Research* (2009) 32, 109–114; doi:10.1038/hr.2008.26; published online 16 January 2009

**Keywords:** clinical trials; PROBE design; hard end point; soft end point

## INTRODUCTION

Evidence-based medicine is thought to be extremely important in contemporary medicine.<sup>1</sup> However, until recently, actual evidence with Japanese subjects has not been sufficiently produced. It is known that despite the westernized lifestyle of the Japanese population, the incidence rate of myocardial infarction remains relatively low.<sup>2</sup> Thus, generation of scientific evidence based on data from Japanese patients is warranted. However, owing the fact that the Japanese healthcare system covers the entire population in principle, and that people have free access to almost any kind of medical institution,<sup>3</sup> it has been rather difficult to recruit patients into clinical trials, especially into randomized, double-blind studies, in which the patients and doctors are required to be unaware of what medicines are being administered. This is the reason why many recent clinical trials conducted in Japan adopted the prospective randomized open-label blinded end-point evaluation (PROBE) design,<sup>4</sup> in which both the patient and the doctor are aware of what medicines are being administered. However, if not designed carefully, the accuracy of the PROBE-style study results can be compromised. In this review, we would first like to discuss the designs used in various studies and then describe the design of PROBE; thereafter, we would like to provide referral to the merits and demerits of the PROBE design trials, accompanied by recent examples.

## STUDY DESIGNS USED IN EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Epidemiology is the study of factors affecting the health and illness of a certain population. It does not usually encompass the assessment of the efficacy of drugs or medical devices. However, the principal concepts and methodology used in clinical trials have been generated in epidemiology, and understanding them is important.

### Retrospective cohort studies

In retrospective cohort studies, a population set (cohort) is defined and the risks and outcomes are investigated retrospectively. This design of epidemiological studies can be adopted when there is already a database of risks and outcomes of sufficient size. With the recent evolution of information technology, patients' demographic data, laboratory data, prescription data, and morbidity and mortality data are sometimes available over the course of several years. For example, to elucidate the relationship between chronic kidney disease and mortality, a study was conducted by referring to a registry database of coronary revascularization and valve procedures, which revealed that patients having moderate to severe acute kidney injury after CABG surgery showed worse 5-year survival compared with those who having normal or near-normal renal function.<sup>5</sup> However, not all confounding factors might be stored in the database, which limits the use of the results of such a study. If a promising result is obtained, it should be confirmed by performing a prospective randomized control study.

<sup>1</sup>Department of Translational Research for Healthcare and Clinical Science, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan and <sup>2</sup>Department of Clinical Epidemiology & Systems, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Correspondence: Dr T Yamazaki, Department of Clinical Epidemiology and Systems, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.

E-mail: yama\_tky@umin.ac.jp

Received 20 August 2008; revised 25 September 2008; accepted 21 October 2008; published online 16 January 2009

### Retrospective case-control studies

In the case of rare diseases, standard cohort studies will entail long time periods and high costs for identifying the cause, because of the low incidence rates of the diseases. To overcome this challenge, a case-control study might be useful, in which individuals with the disease (case) are compared with those without the disease (control) and are matched with several demographic factors such as age, sex and place of dwelling. The study will retrospectively investigate the exposure to risks in both groups to identify the cause of the disease.

### Prospective cohort studies

In this study design, patient background information is collected at the start of the study or when a subject is newly recruited into the cohort and followed up by collecting information on risk exposures and incidence of morbidity and mortality; thereby, the relationships between the presumptive risk factors and disease are investigated. This type of study (for example, the Framingham study<sup>6,7</sup>) has established cardiovascular risk factors such as hypertension, hyperlipidemia resulting from smoking, age and diabetes mellitus. Although it is the most scientifically accurate design, it is laborious and usually involves extremely high costs.

### STUDY DESIGNS USED IN CLINICAL TRIALS

In the past, single-blind prospective trials were conducted. However, due to its limited advantage over open prospective trials, currently this type of trial is conducted rarely.

#### Double-blind, prospective, placebo-controlled trials

Double-blind, prospective, placebo-controlled trials were the standard type of clinical trials that were considered to provide the most reliable results. Numerous trials have been conducted based on this design; such studies showed the value of antihypertensive therapy<sup>8,9</sup> or the efficacy of statins in the primary or secondary prevention of coronary heart diseases.<sup>10,11</sup> One of the major flaws of this design is that, once the efficacy of a treatment is established, it becomes unethical to conduct a placebo-controlled study; another flaw is that it is relatively difficult to recruit patients into this type of trial. Further, it is also difficult to use this type of trials in the assessment of interventional therapies such as comparison of coronary stents or pacemakers.

#### Double-blind, prospective trials without placebo control

This design allows the evaluation of a new mode of treatment against an established one. Numerous studies have established the efficacy of treating hypertension<sup>8,9</sup> and hypercholesterolemia<sup>10,11</sup> in the management of cardiovascular diseases, the benefits of employing  $\beta$ -blockers<sup>12-15</sup> or angiotensin-converting enzyme inhibitors<sup>16,17</sup> in the management of congestive heart failure, and so on. Thus, as stated above, it is unethical to avoid using these agents under conditions in which they are proven to be effective; in such cases, this trial design is used. The disadvantage of this design is that, because an already proven treatment is used, the difference between the new one and the established one might be marginal; this usually leads to the requirement of a larger number of patients and longer duration of studies.

### PROBE DESIGN

The PROBE study was designated by Dr Hansson in 1992 as an alternative to the double-blind, prospective study design.<sup>4</sup> In this type of study, patients are allocated to different treatment regimens in a strictly random fashion. Unlike double-blind studies, the regimens are made obvious to both physicians and patients. An important aspect is that strictly defined end points are adjudicated by an independent

**Table 1 Advantages and disadvantages of the PROBE design compared with double-blinded design**

	Double-blinded studies	PROBE studies
Randomization	+	+
Cost	-	+
Investigator bias	+	-
Patient compliance	-	+
Reliability of end point evaluation	+	+
Similarity to clinical practice	-	+

The + sign denotes that the design has the property; the minus sign denotes that the design lacks the property.  
 Modified from Blood Press, 1992; 1: 113-119.

committee that is unaware of the treatment allocation, which guarantees the unbiased comparison of therapies and evaluation of study results.

Other conditions that require a PROBE design study include cases in which the drug warfarin is administered.<sup>18-20</sup> Warfarin requires strict titration, and thus cannot be used in a double-blind study. Studies that involve the use of interventional devices are also usually designed in an open-label fashion.

As shown in Table 1, the merits of the PROBE design include better patient acceptance, lower cost, and the existence of similarities between PROBE studies and regular clinical practice.

### PRECAUTIONS TO BE TAKEN WITH THE PROBE DESIGN

As described in the Introduction, in Japan, it is generally difficult to conduct a randomized, controlled, double-blind study in which both the doctors and patients are unaware of the medicines being administered. Therefore, realistically, large clinical trials have to be conducted in a PROBE fashion in Japan. If PROBE studies are designed and conducted properly, the results will not be biased. One of the ways to ensure accuracy is to use only 'hard end points' in primary end-point assays. Hard end points are end points that can be defined solely by objective criteria; sudden death of any cause, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke are examples of hard end points. Soft end points, on the other hand, are end points that may be affected by subjective judgements, such as hospitalization due to unstable angina, congestive heart failure or coronary revascularization procedures. These end points might be defined by objective criteria, but if the attending physician deems the patient requires hospitalization or can be medically controlled in an outpatient setting is, for example, at the discretion of the physician. As shown in Table 2, most cardiovascular clinical trials with PROBE designs conducted in the West<sup>18,19,21-33</sup> use only hard end points. In contrast, four major Japanese PROBE-designed trials with clinical outcomes specified as primary end points used soft end points such as unstable angina, exacerbation of heart failure or coronary revascularization procedures.<sup>34-37</sup> One of the reasons might be that the Japanese tend to have lower incidence rates of cardiovascular diseases compared with the westerners<sup>2</sup> and thus, soft end points are required to produce statistically significant differences with a reasonable cohort size. If these end points are reported and adjudicated in an unbiased fashion, the reliability of the results will be the same as those acquired from double-blind studies. In this context, the results of the JIKEI-Heart Study<sup>35</sup> interested the Japanese Medical Society. One reason was that it was one of the few large clinical studies successfully conducted in Japan. This study was conducted to investigate whether addition of an angiotensin receptor