

を継続し、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換などを行った。

B. 研究方法

小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討については、4小児医療施設のCRCで協力し、1)アセント作成の基本的な考え方についての確認、2)アセント文書の対象年齢わけの決定、3)使用する文字の検討、4)成育医療センターで作成した案をもとに各年齢群ごとのアセント文書の内容の検討、という流れで行った。

他施設の小児治験CRCと連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換については、2008年10月11日に金沢にて「第3回小児CRCの会」を、「第8回CRCと臨床試験のあり方会議」の際に開催し、7施設のCRCでの情報交換・意見交換を開催し、1)施設での問題点、2)治験以外の臨床研究へのかかわり、3)アセント文書の統一・公開について、4)実施予定治験と国際治験への対応、等について情報交換・意見交換を行った。

(倫理面への配慮)

個人情報保護には十分な配慮が行われた。

C. 研究結果

小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討

アセント作成の基本的な考え方については、1)こどもたちは自らの健康に関わる全ての決定において、年齢や理解度に応じた方法で説明を受け、その決定に参加することができることを基本とし、2)低年齢の被験者についても本人に理解できるだろうと思われる範囲の内容でわかりやすい言葉で説明する、また3)理解を得るよりも、最善の方法で説明し、理解を得られるような努力をすることを大切にする、とした。

アセント文書の対象年齢わけについては小学校1～3年生(アセントA)、小学校4～6年生(アセントB)、中学生(アセントC)とした。もちろん学年による分類は目安であり、疾患や本人の理解度により最適なアセント文書を使用することとした。使用

する漢字については、文部科学省「学習指導要領」を参考とし、アセントAについては小学校1年生で学習する漢字を使用し、アセントBについては小学校4年生までに学習する漢字を使用することとした。

実際の検討においては、まず、成育医療センターで使用しているフォームを提示し、各施設から意見を収集し、各指摘事項や意見に対し、理由を確認しながら、概ね合意の上で統一のフォームを作成した。アセント文書にて説明する内容の例を別添1. 2に示す。

施設ごとの事情もあるため、統一の記載にできなかった項目としては、1)負担軽減費について(地域により、公費負担に差があることに関連する)、2)同意書の様式(インフォームドアセントに対する考え方の違い)、3)連絡先の表記の仕方(IRBの指示事項の違い)等があり、これらについては各施設ごとの記載にすることとした。

今回、4施設で同一の治験を実施する機会があり、このフォームを用いてアセント文書を、また同意説明文書も、共同で作成した。目的が薬物動態試験であったため、治療効果や他の治療法の記載方法について意見が分かれたが、最終的には意見の統一ができた。

各施設のIRBで大きな修正を指摘されたことはなかった。

他施設の小児治験CRCとの連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換

各施設の問題点としては、研究費等による非常勤雇用のCRCが急増したのはよいことではあるが、雇用が不安定であること、十分な教育・研修ができないなどの問題があることから、より安定した雇用、教育への取り組みが必要であると結論された。

「臨床研究への関わり」については、徐々に支援を検討中の施設が増えているが、治験支援だけでも相当の作業量であり、作業量とのバランスが必要であることが課題とされた。データマネジメントの依頼などもあることから、これらの要望に今度どう対応していくかの検討が必要であるとされた。

アセント文書の統一・公開については、あり方会議では公開を希望する声が多かったが、内容の検討

が未実施であり、評価方法も含めて要検討であろうとされた。統一は難しいとの指摘もあり、今後とも内容を検討することとし、今後も、順番に作成担当を決めて共同作業を実施することとした。

実施予定治験の情報共有については、この会での情報交換以外に、日本小児医療総合施設協議会施設へ治験の紹介（治験症例数調査）等も検討することとされた（その後、平成20年12月より開始された）。

国際治験への対応については、各施設ともまだ取り組みを始めたばかりであるが、どのように英語の勉強、研修を実施していくかについて、各施設での取り組みが紹介された。

今後は、テレビ会議も活用し引き続き、意見・情報交換を行い、より具体的な取り組みを続けていくこととなった。

D. 考察

小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討

各施設ごとにアセント文書フォームはあったが、内容についてはばらつきがあったため、見直す良い機会となった。他施設の意見を聞くことによって、自施設だけでは気付かなかった点にも気づくことができた。CRCは感想を述べている。このようにして施設間の差をなくすことによって一定のレベルを保ち、さらに施設や依頼者の治験準備における負担の軽減につながることを考え、今後とも検討していきたい。また、治験の内容によっては、そのまま使用できないことがあるため、さまざまな種類の治験に対応できるように、さらに検討を続けたい。アセント文書についてはその内容の評価がまだ行えていないが、多施設で同一のものを使うことができれば、第三者による評価をある程度の症例数で行うなども可能になると考えられる。今後ともCRCを中心とした検討を継続できればと考えている。

他施設の小児治験CRCとの連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換

CRCの雇用については、定員スタッフが増えないことは、全国的には問題であると考えられるが、特にももとの治験が少なく定員が1-2名の施設で、非常勤職員が急増すると、新人の指導などの負担も

大きい。また、非常勤雇用では、辞める職員も多く、せっかく経験を積んだCRCを長期的に確保することが難しい。簡単に解決策を見いだせない問題ではあるが、各施設で引き続き、より良い雇用体制と研修体制の整備に努力していく必要がある。国立成育医療センターでもCRCの研修は受け入れているが、今後どのように支援できるかを考えていきたい。

「臨床研究への関わり」については、大型公的研究費によるセントラルモニタリングを行う多施設臨床試験から、ほとんど研究費のない個人の研究まであり、その支援のバランスについては、十分検討が必要であろう。個人的には、大型公的研究費によるセントラルモニタリングを行う多施設臨床試験を中心に支援し、あとは施設の臨床試験インフラに総論的に関わっていくべきではないかと考えている。アセント文書については、前述のように引き続き検討を進めていきたい。

実施予定治験の情報共有については、日本小児医療総合施設協議会施設への治験症例数調査を平成20年12月より開始したが、今後さらにどのような形で拠点医療機関等との連携を行うか、考えていきたい。

国際治験への対応については、これからであるが、例えばホームページの治験関連ページに英語版を作るなど、可能なことを検討していきたい。今年度から、中核病院と拠点医療機関はテレビ会議を用いた意見交換・情報交換も開始したが、引き続き、取り組みを続けていきたい。

本研究報告書では割愛するが、欧米では、小児治験推進策が法令化され、インフラ整備やガイドラインの整備も進んでいる。その調査も徐々に行っているが、より本格的な取り組みが必要な時期が来ていると考えられる。他の研究班とも連携した取り組みを続けたいが、より本格的なガイドライン・推進策・インフラ整備の動きが近い将来におきることを期待したい。

E. 結論

小児治験におけるアセント文書統一フォームの検討と、他施設の小児治験CRCとの連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交

換を主に行った。

アセント文書については、4施設のCRCの協力により、統一のフォームを作成した。4施設で同一の治験を実施する機会があり、このフォームを用いてアセント文書を、また同意説明文書も、共同で作成したが、各施設のIRBで大きな修正を指摘されたことはなかった。今後さらに内容の検討が必要であろう。

他施設の小児治験CRCとの連携、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換については、1)施設での問題点、2)治験以外の臨床研究へのかかわり、3)アセント文書の統一・公開について、4)実施予定治験の情報共有、国際治験への対応、等について行った。今年度から治験の拠点医療機関とのテレビ会議も開始しており、さらに具体的な取り組みに向けて意見交換・情報交換を続けたいと考えている。

欧米では、小児治験推進策が法令化され、インフラ整備やガイドラインの整備も進んでおり、欧米においていかなれないためにも、より本格的なガイドライン・推進策・インフラ整備が必要であると考えら得る。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ H. Nakamura and S. Ono: Japanese Prospective. In: Pediatric Drug Development: Concepts and Applications (Eds: A.E. Mulberg, S.A. Silber and J. N. van den Anker). John Wiley & Sons, Inc. pp 153-164, 2009
- 2. 学会発表等
 - ・ 中村秀文: 小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状—日本発のエビデンス創

出のために—、香川県小児科医会 春季学術集会、香川市、2008年4月12日

- ・ 中村秀文: 小児治験について、ワークショップ(2)小児医薬品開発における課題、第35回日本トキシコロジー学会学術年会、東京、2008年6月25日
- ・ H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki Univ. 2008.7.1.
- ・ H. Nakamura: Japanese Initiatives in Pediatric Pharmacology. IUPHAR CPT 2008, The Toronto Satellite in Pediatric Pharmacology “International Networking”, Toronto, July 25-26, 2008
- ・ H. Nakamura: The Needs of a Billion Asian Children. Pediatric Clinical Pharmacology at the Dawn of New Era. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Quebec City July 28, 2008
- ・ 中村秀文: 妊娠・授乳・こどもとクスリ—安心してクスリを使うために—、香川小児医療センター市民公開講座、高松、2008年10月19日、
- ・ 中村秀文: 薬物動態と薬力学、シンポジウム(5)「小児麻酔の新たな視点—成長と発達を視野に」、日本臨床麻酔学会第28回大会、京都平成20年11月21日
- ・ 中村秀文: 適応外使用解決に向けての学会・行政の取り組みと治験・臨床試験、第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム6「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」、横浜、2008年12月13日、
- ・ 中村秀文: 小児治験の問題点、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業・伊藤進班研究成果等普及啓発事業、東京、2009年1月23日

別添1

1.はじめに

あなたは いま このようなことは ありませんか？

おなかがいたい・・・ きもちがわるい・・・ ごはんをたべたくない・・・



アセントA

パターン①「あたらしい くすり」は あなたの ○○○を なおしてくれるかもしれませんが
パターン②「あたらしい くすり」は(例)みみで わるさをしている ばいきんを やっつけて みみの いたみを なおす
ために つくられました。

その「あたらしい くすり」が あんしんして つかえるか みんなで しらべています。
これから、「あたらしい くすり」と、「あたらしい くすり」を つかうときの おはなしをします。
この はなしを よくきいて「あたらしい くすり」を つかってみても いいか かんがえて ください。

1.はじめに

これから、新しい薬「○○○」について説明をします。

「○○○」は、あなたが困っていること(×××)をよくするために作られました。

今は、「○○○」がどれくらい効くのか、子どもたちが安心して使えるかどうかを 調べています。

息苦しい・・・ 咳がでる・・・



アセントB

説明をよく聞いて「新しい薬」を使ってみても(飲んでみても)よいか、よく考えてください。わからないことがあったら、いつでも聞いてください。

2.「新しい薬」が正式にみとめられるには？

「新しい薬」が、正式に認められるには、病気の人に「新しい薬」を使ってもらって、「どのくらい効くのか」「体に良くないことがおこらないか」などを調べます。

このように、「新しい薬」について調べる事を「治験」といい、「○○○」など新しい薬のことを「治験薬」といいます。

1.はじめに

これからあなたに、「○○○」という「薬の候補」について説明します。

「○○○」は、あなたの×××(症状)又は○○○(病名)をよくするためにつくられました。

現在は、「○○○」を患者さんに使ってもらい、どのくらい効き目があるのか、よくない作用(副作用)が出ないかを確かめています。

2.「治験」とは？

いろいろな病気を治すために、たくさんの薬が使われています。

「新しい薬」が多くの患者さんの治療に使えるようになるには、「薬の候補」となる物質を試験管の中で調べたり、動物でどのような作用があるかを調べたりします。そして、健康な人や、一部の患者さんの協力を得て、安全に使えるか、効き目があるのかを調べる試験をします。このように「新しい薬」の安全性や効き目を調べる試験を「治験」といい、「○○○」などの「薬の候補」のことを「治験薬」といいます。

治験を終えた後、その成績を国(厚生労働省)に提出し、治験薬が「薬」として認められてはじめて多くの患者さんが安心して使うことができるようになります。

これからの説明をよく聞いて、「○○○」の治験に参加してもいいかどうか考えて決めてください。わからない事があれば、何でも聞いてください。

アセントC

別添2(プラセボ対照盲検試験の説明)

「あたらしいくすり」の しゅるい

アセントA

あなたが のむ おくすりには 〇つの しゅるいがあります。
ひとつめは くすりの なかみが たくさん はいっているもの
ふたつめは くすりの なかみが すこし はいっているもの
みっつめは くすりの なかみが はいっていないもの です。

あなたには 〇つのうちの どれかを のんでもらいます。
でも あなたが どれを のんでいるかは おいしやさんにも
おうちのひとにも あなたにも わからないようになっています。

アセントAでは、必ずしもプラセボの説明は必要ではないと考えます。
また、記載の仕方については、今後も検討が必要と考えます。

どんなことを調べるの？

アセントB

あなたがのむ治験薬「〇〇〇」は、●種類あります。

- ①薬の成分が多く入っている薬
- ②薬の成分が少し入っている薬
- ③薬の成分が入っていない薬・・・「プラセボ」

あなたには、この●種類のどれかをのんでもらいますが、どれをのんでいるかは、あなたにも先生にも、だれにも分からないようになっています。
薬の成分が入っていない薬を「プラセボ」といいます。
なぜ、薬の成分が入っていない薬「プラセボ」を飲むのかというと、「プラセボ」をのんでも病気がなおった気分になる人がいるので、「薬の成分が入っている薬」と「プラセボ」をのんだ人で、薬の効き目などを調べることにより、「薬の成分」の働きを調べることができます。

「治験」の内容

アセントC

この治験で使用する薬には

- ①薬の成分が多く含まれている薬
- ②薬の成分が少量含まれている薬
- ③薬の成分が含まれていない薬で、上の2つと見分けがつかないもの(プラセボ)

の3種類があります。

あなたには、この3つのうちのどれかをのんでもらいますが、どれをのんでいるかは、あなたにも医師や病院関係者にもわからないようになっています。
「プラセボ」をのんでいても病気がなおった気分になる人もいるので、それぞれの薬を飲んだグループごとに、効き目やよくない作用を調べることで、薬の働きを正確に調べることができます。

平成21年1月29日 第4回総会
 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
 国際的整合性を旨とする医薬品などの品質、有効性、安全性に関する研究

小児治験ガイドライン についての研究

国立成育医療センター病院 治験管理室
 清水裕子、中村 秀文



昨年度の本総会スライドより

✓ 今後の作業

- ▶ 小児CRCの会をプラットフォームとした活動と情報発信
- ▶ アセプト文書作成作業の分担、共通文書の利用
- ▶ 小児治験のノウハウの共有
- ▶ 迅速な治験実施のための連携
- ▶ 倫理的配慮などについてNIHの専門家などとも連携

新たな治験活性化5カ年計画の概要

- (1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備
 - ▶ 治験や臨床研究を企画・運営出来る中核病院を10カ所整備
 - ▶ 治験・臨床研究が円滑に実施できる拠点医療機関を30カ所整備
- (2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する
 - ▶ 医師、コーディネーター(CRC)、生物統計家、データマネージャーの育成・確保 等
- (3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する
 - ▶ 患者の治験・臨床研究への参加しやすい向上
 - ▶ 患者の治験・臨床研究へのインセンティブの向上 等
- (4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する
 - ▶ 治験契約に係る様式の統一化や企業と医療機関の役割分担の明確化
 - ▶ 治験・臨床研究実施体制の公表 等
- (5) その他の課題
 - ▶ 省令やガイドラインの見直し(国際基準との整合、被験者保護の仕組み) 等

治験中核病院・拠点医療機関の整備



平成20年度の活動

- ▶ 小児治験の同意説明文書、アセプト文書統一フォームの検討
- ▶ 参加施設: 治験中核病院(成育)と3拠点医療機関(東京都清瀬、神奈川県立こども、大阪府立母子)
- ▶ 2008年10月11日に「第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議」(金沢)にてポスター発表
- ▶ 第3回小児CRCの会
 - ▶ 2008年10月11日 金沢郡ホテル
 - ▶ 7施設からの参加
 - ▶ 「問題点」、「臨床研究への関わり」、「アセプト文書の統一・公開について」等
- ▶ 治験の共同実施に向けての情報交換(テレビ会議など)
- ▶ 治験・臨床試験の推進のための働きかけ、インフラ整備、海外との連携
- ▶ 臨床研究倫理国際シンポジウム、EMEAのAgnes Sait-Raymond氏招聘、Pediatric Clinical Research Summit、IUPHAR Sattelitteなど

小児治験における同意説明文書、アセプト文書統一フォームの検討

- ▶ 中核病院、拠点医療機関のCRCで検討
 - ▶ 宮前由里恵・清水裕子・渡部静(国立成育医療センター)
 - ▶ 山崎美智子(大阪府立母子保健総合医療センター)
 - ▶ 林良子・石渡裕子(神奈川県立こども医療センター)
 - ▶ 吉田麻子(東京都立清瀬小児病院)
- ▶ 目的: 4施設で実施する治験の同意説明文書、アセプト文書を共同で作成する
 - ▶ 作業時間の短縮
 - ▶ 説明内容を一定レベルに保つ

方法

1. 基本的な考え方を確認
 1. こどもたちは年齢や理解度に応じた説明を受け、健康にかかわる決定に参加
 2. 低年齢被験者にも理解できる範囲の内容を分かりやすい言葉で説明
 3. 理解を得ることのものをより、最善の方法で説明し理解を得られるような努力をすることが大切
2. 使用する漢字の検討(学習指導要領を参考に)
3. 年齢わけの決定
4. 内容の検討(成育で作成したものを叩き台に)

統一フォーム

- ▶ 年齢によって、下記の3種類に分けて作成することとした。
 - ▶ アセントA(小学校1～3年生用)
 - ▶ アセントB(小学校4～6年生用)
 - ▶ アセントC(中学生用)
- ▶ 学年による分類は目安であり、疾患や本人の理解度により最適なアセント文書を使用する。
- ▶ 成育で作成したフォームに対して、指摘事項・意見を買い、その理由なども確認した上で、必要な修正を行い統一フォームを作成した。

プラセボ対象二重盲検比較試験について (小学1-3年生用)

「あたらしいくすりの しゅるい

あなたが のむ おくすりに は ○ つの しゅるい があります。
ひとつめは くすりの なかみが たくさん はいっているもの
ふたつめは くすりの なかみが すこし はいっているもの
みつめめは くすりの なかみが はいっていないもの です。

あなたには ○ つのうちの どれかを のんでもらいます。
でも あなたが どれを のんでいるかは おいしゃさんにも
おうちのひとにも あなたにも わからないようになっています。

この年齢では、必ずしもプラセボの説明は必要ではないと考えます。
また、記載の仕方については、今後も検討が必要と考えます。

プラセボ対象二重盲検比較試験について (小学4-6年生用)

どんなことを調べるの？

あなたが のむ 錠剤薬「○○○」は、●種類あります。
①薬の成分が多量に入っている薬
②薬の成分が少量に入っている薬
③薬の成分が入っていない薬…「プラセボ」

あなたには、この●種類のどれかをのんでもらいますが、どれをのんでいるかは、あなたにも先生にも、だれにも分からないようになっています。
薬の成分が入っていない薬を「プラセボ」といいます。
なぜ、薬の成分が入っていない薬「プラセボ」を飲むのかというと、「プラセボ」をのんでも病気がなおった気分になる人があるので、「薬の成分が入っている薬」と「プラセボ」をのんだ人で、薬の効き目などを調べることで、「薬の成分」の働きを調べることができます。

プラセボ対象二重盲検比較試験について (中学生用)

「治療」の内容

この治療で使用する薬には

- ①薬の成分が多量含まれている薬
- ②薬の成分が少量含まれている薬
- ③薬の成分が含まれていない薬で、上の2つと見分けがつかないもの(プラセボ)の3種類があります。

あなたには、この3つのうちのどれかをのんでもらいますが、どれをのんでいるかは、あなたにも医師や病院関係者にもわからないようになっています。

「プラセボ」をのんでも病気がなおった気分になる人もいますので、それぞれの薬を飲んだグループごとに、効き目やよくない作用を調べることで、薬の働きを正確に調べることができます。

- ▶ 統一の記載にできなかった項目
 - ▶ 負担軽減費について(地域により、公費負担に差があることに関連する)
 - ▶ 同意書の様式(インフォームドアセントに対する考え方の違い)
 - ▶ 連絡先の表記の仕方(IRBの指示事項の違い)
⇒各施設ごとの記載にすることとした。
- ▶ 実際の治療での試行
 - ▶ 4施設での同一の薬物動態試験の実施の機会に、このフォームを用いて同意説明文書、アセント文書を作成した。
 - ▶ 治療効果や他の治療法の記載方法について意見が分かれたが、最終的には意見の統一ができた。
 - ▶ 各施設のIRBで大きな修正を指摘されたことはなかった。

第3回小児CRCの会

- 2008年10月11日、於：金沢都ホテル
- 7施設よりの参加
- 「問題点」
 - 研究費等による非常勤雇用のCRCが急増
 - 雇用が不安定、十分な教育・研修ができない
 - より安定した雇用、教育への取り組みが必要
- 「臨床研究への関わり」
 - 徐々に支援を検討中(作業量とのバランス要)
 - データマネジメントの依頼などもある

第3回小児CRCの会

- 「アセント文書の統一・公開について」
 - あり方会議では公開を希望する声多い
 - 内容の検討が未実施、評価方法も含めて要検討
 - 統一は難しいとの指摘もあり、今後とも内容を検討
 - 今後も、順番に作成担当を決めて共同作業を実施
- 実施予定治験の情報共有
 - 日本小児医療総合施設協議会施設へ治験の紹介(治験症例数調査)
- 国際治験への対応
 - どのように英語の勉強、研修を実施していくか
- 各施設での取り組み

臨床研究倫理国際シンポジウム

- 国立がんセンター 山本精一郎班と中村班の共催
- 平成20年6月20日、有楽町スクエア
- 臨床研究における倫理的配慮の基本的考え方(NIH エジキエル エマニュエル)
- 臨床研究におけるリスクベネフィットアセスメント(NIH デービッド ウェンドラー)
- 包括同意について
- 我が国における臨床研究倫理指針の見直しについて(15時30分—16時)
- ラウンドテーブルディスカッション：我が国における臨床研究倫理・審査のありかたについて

欧米では、小児治験が進んでいる

- 米国
 - Best Pharmaceuticals for Children Act(インセンティブ・特許期間延長あるいはデータプロテクション)
 - Pediatric Research Equity Act(小児治験の義務化)
 - 2012年10月まで延長
- EU
 - 米国類似の法令(Regulation (EC) No. 1901/2006)が2007年1月26日発効
 - EMEAとFDAは小児や希少疾病についても連携を強化することを決定(2007年6月14-15日)
 - 双方の法令・ガイドライン案の内容について
 - 審査、GCP調査等の内容について
 - EMEAの小児・希少疾病のアドバイザ部門のAgnes Saint-Raymond氏を招聘し意見交換(12月4日～9日)

小児医薬品開発のための世界的連携

- IPA/IUPHAR workshops/meetings
 - July, 2006, in Shanghai, China
 - March, 2007, in Anaheim, USA
 - International Alliance for Better Medicines for Children
 - July, 2008, in Toronto, Canada (IUPHAR satellite)
- Pediatric Clinical Research Summit (May 2008)
- EMEAとFDAは小児関連で協調を開始
- WHOも本格的活動開始
 - 議題「Better Medicines for Children」を採択(2007年5月)
 - Essential Medicines List for Children作成(2007年12月6日公開)

今後の活動内容

1. 小児アセントへの取り組み
小児CRCの会、拠点医療機関と連携
2. 小児治験推進策についての取り組み
3. 小児治験インフラ整備

医薬品情報の標準化－診療情報との共通利用性に関する研究－

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

近年、医療情報の標準化においては、特にEHR（Electronic Health Record、生涯電子保健医療記録）をコアとして標準化の努力がなされている。EHRは医療施設内だけでなく、医療施設をわたり、地域や国をわたり、継続的な医療提供を支え、最終的には生涯継続可能な医療記録を目指すものとされている。同時に欧米では、医療行政において医療情報の相互運用性を高めるための標準化が推進されており、米国ではHL7の仕様を用いることが必須となり、EUでは電子仕様を用いる場合はCENの規格であることが求められている。そこで、ICHでは標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携してSDOプロセスとよばれる手順により、メッセージ開発を行うこととなった。本稿では国際的な動向調査に基づいて、最初にSDOプロセスの手続き上の課題について、続いて国際的診療情報の標準化とICHで用いる医薬品情報電子メッセージの関わりについて考察する。

キーワード：HL7、ISO、CEN、情報モデリング、SDOプロセス

A. 研究目的

近年、国の内外で医療記録の電子化が進んでいる。医療情報の標準化においては特に、EHR（Electronic Health Record、生涯電子保健医療記録）をコアとして規格開発の努力がなされている。EHRは医療施設内だけでなく、医療施設をわたり地域や国をわたり継続的な医療を支え、最終的には生涯継続可能な医療記録を目指すものとされている。

一方、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）においては医薬品規制情報の電子伝達のための標準的仕様が策定されてきた。しかし近年、欧米の医療行政では、医療情報の相互運用性を高めるための標準化が強く推進されており、米国ではHL7の仕様を用いることが必須となり、EUでは電子仕様を用いる場合はCENの規格であることが求められている。そこでICHでは標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携してメッセージ開発を行うこととなった（SDOプロセスとよばれる）。

本報告では、第一にSDOプロセスの手続き上の問題について、第二に国際的な診療情報の標準化活動とICHにおける医薬品情報の電子メッセージ開発の関わりについて考察する。

B. 研究方法

2008年度におけるICH M2の主要な議論としては、大きく以下の二つがある。

① SDOプロセスによる標準化

- ・ Individual Case Safety Report（ICSR）
- ・ Identification of Medicinal Product（IDMP）

② eCTDの大改訂に向けての検討

本分担研究では、最初に国際的な医療情報標準化の動向を調査し、SDOプロセスについて考察する。次に、上記のテーマに共通する課題として、SDOにおける規格開発の例としてHL7 Ver3を取り上げ、国際的医療情報交換規格と、ICHにおける医薬品情報の電子的仕様との関わりについて考察する。

C. 結果

1. ICHにおけるSDOプロセス

1.1 SDOプロセスの概要

SDOプロセスとは、ICHにおける電子メッセージを標準開発団体（SDO）と連携して開発するプロセスをいう。同プロセスにおけるSDOとしては、国際標準化機構ISO（International Organization for Standardization）、欧州標準化団体CEN（European Committee for Standardization）、およびHL7（Health Level 7）が想定されている。SDOプロセスの概要を図1に示す。



図1 SDOプロセスの概略

なおISO、CEN、HL7の3団体の間では、近年、相互に協力体制をとっていくことが協議されていたが、ICHのSDOプロセスの議論と、ほぼ時期を同じくしてJoint Initiativeとよばれる公式の協定が成立し、現在Joint Initiativeの枠組みによる規格開発も行われている。このため、ICHのSDOプロセスではJoint Initiativeの枠組みを通じて規格開発を行うこととなっている。SDOプロセスの実現可能性については、机上の議論だけでは限界があるため、個別症例安全性報告（ICSR）と医薬品辞書（IDMP）を対象として、SDOプロセスのパイロットが開始された。

1.2 ISOプロセスとICHプロセスの同期

SDOプロセスによる規格開発計画の骨子には、ISOの開発手続きがある。ISO規格（International Standard: IS）の通常の制定手順は次のとおりである。

- ① 新作業項目提案（NP：New Work Item Proposal）
- ② 作業原案作成（WD：Working Draft）
- ③ 委員会原案（CD：Committee Draft）：WDを委員会原案として登録する。TC/SCのPメンバ（投票権

のあるメンバ）に照会する。

- ④ 国際規格原案（DIS：Draft International Standard）：CDを国際規格原案（DIS）として登録し、全メンバ国の投票にかける。
- ⑤ 最終国際規格案（FDIS：Final Draft International Standard）：DISを最終国際規格案（FDIS）として登録し、全メンバ国の投票にかける。
- ⑥ 国際規格の発行：FDISの承認後、ISとして発行する（NP承認後36ヶ月以内）。

通常ISの登録は新作業項目の登録から36ヶ月以内となっているが、ISOには迅速手続（Fast-track procedure）とよばれる制度があり、この場合、各国で一定の実績のある（あるいは特定のSDOで開発された）規格を第4段階のDIS登録から開始することができる。

SDOプロセスでは、いずれかのSDOで規格が開発されることが想定されており、この場合SDOで開発された規格が国際規格原案（DIS）として提出されることがあり得る（ICSRのパイロットではHL7の規格がDISとして提出されることとなっている）。ICHのステップ・プロセスは、ISOプロセスと平行して進むこととなるが、両者のおよその流れを図示すると図2のとおりである。図2において、Step 2 for Testingとは、M2 EWGにおいて電子仕様を開発するにあたり、ICHのStep 2の前に、主に電子的、技術的観点から仕様のテストを行う段階として設けられたものである。SDOプロセスにおいては、規格草案が得られた段階で、M2 EWGがテストを行うこととなっている。

2. 診療情報の標準化の動向



図2 ISOのプロセスとICHのステッププロセス

2.1 HL7 Ver3にみる医療情報標準化の考え方

近年、様々な医療情報の標準化活動において共通にみられる技法として、情報のモデリングがある。ここでいうモデリングとは、一般にソフトウェアシステムの設計・開発で行われる作業を指し、モデリングにより複雑なシステムの見通しが良くなる、システムに関わる情報の種類や性質が把握し易くなる、情報の流れや相互の関わりが整理される等の効果が期待される。モデリングはソフトウェア開発以外にも応用され、標準化においても欠くことのできない手段となっている。

HL7 (Health Level Seven Standard) は米国医療情報システム提供者グループにより1987年に発足した標準化団体で、医療施設内・施設間のデータ交換の標準化を目的とする。米国では連邦政府機関の医療情報の相互運用性を構築するため、診療情報交換に使用すべき標準を順次制定しておりHL7はその一つとして採用されている。HL7は入退院・転院などの患者管理、処置・検査などのオーダ、検査報告、患者会計、患者紹介など臨床情報や管理情報を扱うデータ交換規格で、現在普及しているのはVer2である。Ver2では領域ごとにメッセージ開発が行われ、不統一なボキャブラリ、オプション・フィールドによる互換性の欠如、概念の相互関係を表現できない、解釈の違いを生みやすい等の課題があり、これらを克服するためVer3が開発された。

Ver3は診療情報交換に現れる概念と、その相互の関係を一つの参照モデル (Reference Information Model: RIM) として表現している。図3は図式化されたRIMの概観である。基本的に物や人、事、概念などを表すクラス (四角で表される) と、クラス間の関係を表す線で表現されている。クラスとクラス間の関係を表した図をクラス図という。RIMのコアには、①Entity (実体)、②Role (役割)、③Participation (参加)、④Act (行為) の四つのクラスがあり、それぞれ緑色、黄色、水色、赤色で表される。

図4はRIMのEntity (実体) のクラス図の一部を表している。矢線はクラス間の「汎化-特殊化」とよばれる関係を表し、クラスEntityの下に、特殊化されたクラスLivingSubject、Place、Organizationなどがあ

り、さらに LivingSubject の下に Person、NonPersonLiving Subjectがある。



図3 RIMの概観

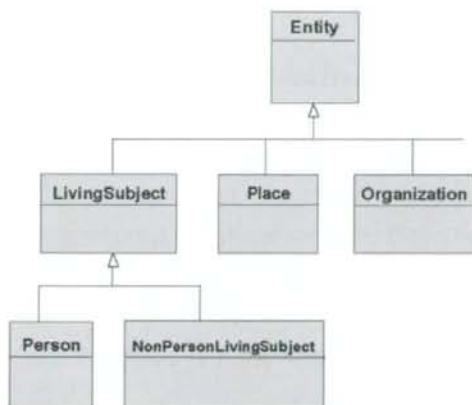


図4 Entity (実体) の一部 (詳細は省略している)

HL7 Ver3のメッセージ開発においては、RIMから当該領域に的を絞ったD-MIM (Domain Message Information Model) とよばれるモデルが抽出され、さらに具体化、詳細化されたR-MIM (Refined Message Information Model) とよばれるモデルが生成される。R-MIMからHMD (Hierarchical Message Descriptor) とよばれる抽象メッセージが生成され、メッセージ交換の最終的な電子様式であるXMLスキーマが自動生成される。Ver3は医療情報のメッセージ基盤としてRIMを置く。いかなる医療情報メッセージもRIMから生成されることとし (図5)、これにより医療メッセージ群の一貫性、共通性、互換性を高めようとするものである。

ICHのSDOプロセスにおいてHL7で規格開発を行う場合、ICHは最終的電子仕様であるXMLスキーマを用いることになる。

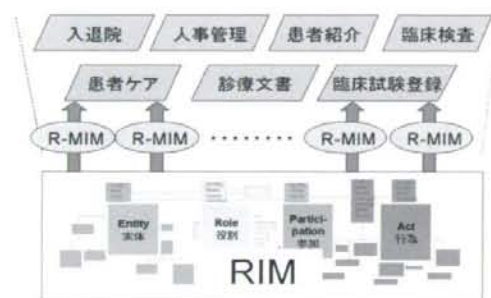


図5 RIM、R-MIM、電子交換メッセージの関係

2.2 HL7 CDA

CDA (Clinical Document Architecture) は臨床文書 (clinical document) の構造と意味を表現するための情報交換標準であり、RIMからCDAのR-MIMが作成されている。臨床文書とは臨床的観察と診療提供に関する記述で、次の特徴を有するものと定義される。

- Persistence: 法や行政通知等で定められた期間、保存されること
- Stewardship: 診療の提供を託された医療機関が管理すること
- Potential for authentication: 法的に認証される (authenticated) ことが想定される情報の集合であること
- Wholeness: 認証 (Authentication) の対象となるのは文書全体であること
- Human readability: 人が目で見て読むことができること
- テキスト、画像、音、その他マルチメディア情報を記録し得ること

CDAは、あくまでも情報交換が目的であり、記録の管理等はスコープ外としている。

3. eCTDの大改訂に関する議論

電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (Electronic Common Technical Document: eCTD) は、XMLを用いてCTDの構造を表現し、資料の存在場所やファイルの属性を記述する電子仕様である。eCTDの大改訂に向けて要件定義が議論されており、主要な検討課題として以下がある。

- Module1のメタデータの共通利用
- ファイル・ライフサイクル

- Submissionのセキュリティ、完全性 (Integrity)、利用可能性 (Usability)
- 各極およびICHとしてのバリデーション
- 異なるバージョンの間の互換性
- 双方向 (Two-Way) コミュニケーション

HL7ではRPS (Regulated Product Submission) とよばれる電子申請 (医薬品の他、食品添加物、獣医用製品、医療機器なども対象範囲とする) の規格開発を進めている。ICH SDOプロセスとして、eCTDの大改訂をどう進めるべきかは協議中となっている。

D. 考察

SDOプロセスにより電子メッセージを開発する場合、特定のSDOで開発された規格 (これをSDO規格とよぶことにする) が草案としてISOに提出される。一般にSDO規格は、ICHの要件よりも広い要件に対応するものとなるため、ICHではSDO規格 (最終的にはISO規格となることを想定) をICHに適用するためのガイドライン (Implementation Guide) を作成する必要がある。同ガイドラインは、ある程度、規格開発が進んだ段階でなければ作成できないが、その一方、規格の骨格部分は規格開発過程の後半になってからでは修正が困難である。ICHステップ2ガイドラインが合意されるのは規格開発過程の後半 (図2) であり、パブリックコメントとして技術仕様の根本に関わる修正要求が生じても、これを規格 (案) に反映させることは困難である。特にISOのDIS成立後は大改訂を行うことは、ほぼ不可能である。したがって、ISOに提出されるSDO規格に対しては、① ISOの開発手順から見ると、DIS投票が開始する前に極力ICH要件との適合性を評価し、必要に応じて修正しなければならない、② ICHステップ・プロセスにおいては、Step for TestingはDIS投票期間中に終了し、技術的な問題があればICHとして取り纏めてDIS投票の締切り前までに、各種ルートを通じてコメント提出しなければならない。

個別症例安全性報告 (ICSR) については、すでにHL7 Ver3による規格開発が行われ、ICHの要件定義に照らし合わせた検証がなされている (ISOのDISとして投票にかけられる予定)。HL7 Ver3ではXMLス

キーマは自動生成され、規格はR-MIMで規定されると考えられている。一方ICHが採択するのは実装仕様であるXMLスキーマであるが、XMLスキーマだけでも、要件を満たすか否かの判断はできず、R-MIM、スキーマの両面から検証を行うことが必要となっている。もう一つ重要な要素としてデータタイプがある。HL7には文字や整数の他、時間、時間間隔、遠隔通信アドレス、人の名前、コード、その他、全部で42個のデータタイプがある。データタイプはモデルと結びついて規定されることから、規格の評価にはR-MIMの理解が不可欠である。

SDOが目指す方向は、実装上の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化である。汎用性が高いほど、低コストで実装できるか、容易に実装できるか（ベンダー、技術者等、十分対応できるか）、細部まで要求どおりにできるかなどが問題となる。HL7 Ver3についてはICHの標準として初めての取り組みであり、ICHによる採択後の国内導入には未知数の部分がある。しかし近年、RIMの応用であるCDAについては、

- 患者診療情報提供書
- CDA文書電子署名
- CDA文書暗号化
- 可搬電子診療文書媒体
- 診療情報提供書（医療機関への紹介状）
- 特定健診検査結果データ交換

等の規格が国内で開発されており、CDAの普及を通

じて比較的円滑な導入ができることも期待される。

E. 結論

近年、欧米の行政機関においては医療情報の相互運用性を高めるための標準化が推進されており、米国ではHL7を、EUではCEN規格を用いることが求められている。このためICHではSDOプロセスによりメッセージ開発を行うこととなった。SDOプロセスでは、特定のSDOで開発された規格が草案としてISOに提出される。ICHでは、その規格をICHに適用するためのガイドラインを作成し、これをステップ・プロセスにかけることになる。SDOプロセスでは、開発主体SDO、ISOおよびICHの3つのプロセスが同時に動くが、鍵は開発主体SDOにあり、その開発手法をよく理解し、時宜を得た評価とフィードバックを行うことが決定的に重要である。

医療情報の国際的SDOが目指す方向は、実装上の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化である。汎用性が高いほど、それだけ実装上のコストが問題となる。HL7 Ver3については、ICH仕様として採択された後の国内導入にあたっては未知数の部分がある。一方、CDAについては国内での開発が見られ、CDAの普及を通じて比較的円滑に導入が進むことも期待される。診療文書交換規格であるCDAとICHの電子メッセージとの関係について今後、検討する予定である。

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「国際的整合性を旨とする医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究」平成20年度研究班総会

医薬品情報の標準化
— 診療情報との共通利用性に関する研究 —

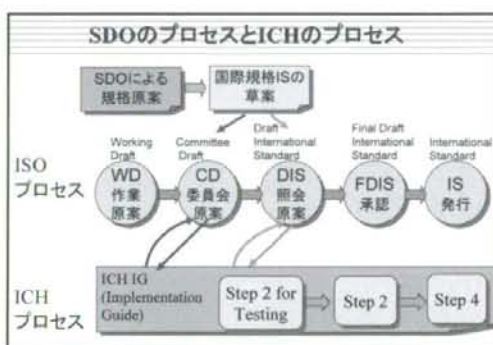
2009年1月20日
岡田美保子 川崎医療福祉大学



ICH M2 EWG – ICHにおける電子的標準

平成20年度の主要テーマ

- SDO (Standard Development Organization) Relationship Management
SDO: 標準開発団体 例. ISO, CEN, HL7
- SDOプロセスによる標準化
 - Individual Case Safety Report (ICSR)
 - Identification of Medicinal Product (IDMP)
- eCTDの改訂に向けて

SDOプロセス: ICSR (Individual Case Safety Report)

- ICHの最初のSDOプロセスとして取り組み開始 - 開発組織としてHL7
- Data Exchange Standards - Individual Case Safety Report: Exchange of data to support pharmacovigilance and product problem reporting
 - prEN ISO 27953-1 - ICSR Framework Reference Model
 - prEN ISO 27953-2 - ICSR Human pharmaceuticals

SDOプロセス: IDMP (Identification of Medicinal Product)

- SDOプロセスとしてICHにおける作業手順を協議中
 - prEN ISO 11615 - Identification of Medicinal Products - Data Elements and Structures for the Exchange of Regulated Medicinal Product Information for Drug Dictionaries (MPID)
 - prEN ISO 11238 - Identification of Medicinal Products - Structures and Controlled Vocabularies for Ingredients (Substances)
 - prEN ISO 11616 - Identification of Medicinal Products - Structures and Controlled Vocabularies for Pharmaceutical Product Identifiers (PPIDs)
 - prEN ISO 11239 - Identification of Medicinal Products - Structures and Controlled Vocabularies for Pharmaceutical Dose Forms, Units of Presentation and Routes of Administration
 - prEN ISO 11240 - Identification of Medicinal Products - Structures and Controlled Vocabularies for Units of Measurement
 - prEN ISO 11595 - Structures and Controlled Vocabularies for Laboratory Test Units for the Reporting of Laboratory Results

eCTD仕様の改訂 – 検討事項

- 大改訂に向けての要件定義 – 主な検討事項
 - Module1のメタデータの共通利用
 - ファイル・ライフサイクル
 - Submissionのセキュリティ、完全性(Integrity)、利用可能性(Uiability)
 - リージョナルおよびICHとしてのバリデーション
 - 異なるバージョン間の互換性
 - Two-Wayコミュニケーション
- HL7 RPS (Regulated Product Submission) - SDOプロセスとして検討
 - 医薬品の他、食品添加物、獣医薬品、医療機器などもスコープ内
 - Two-way communication等、CTD以外の概念もスコープに含む
 - FDAは2012年9月までにRPS Release 2を導入することを表明
 - SDOプロセスとして、どう進めるのがよいか協議中



HL7 (Health Level 7)

- 米国医療情報システム提供者グループにより発足(1987)
- 医療施設内・施設間のデータ交換規格開発を目的とする
- 米国規格協会(ANSI)認定のSDO
- 従来の規格はHL7 Ver.2
- 現在HL7 Ver.3を基盤とする医療情報の標準化を推進
- 近年EHR(Electronic Health Record)「生涯電子医療記録」の規格化に注力

HL7 Ver 3

- モデリングの技法に基づく
- 診療情報の交換に用いる概念は、すべて一つの参照モデル RIM(Reference Information Model)から得られるものとする

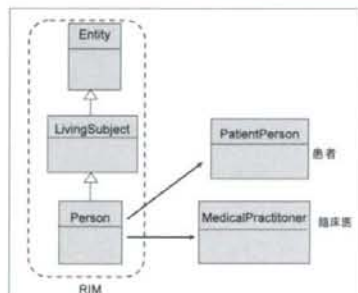
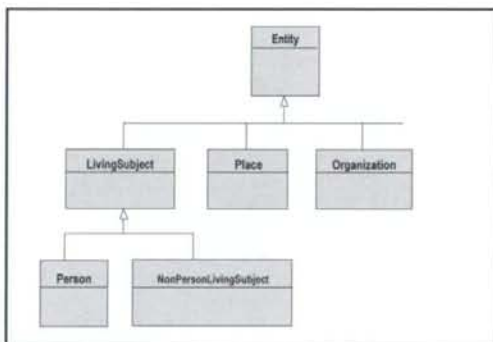
情報モデル(Information Model)

- 対象とする領域に現れる概念と、その相互の関係を表す
- オブジェクト指向とよばれる技術を基盤とする
- モデル化することで全体の見通しがよくなる
- 対象領域の基本要素を共有化してシステム間の意味的相互運用性を高める

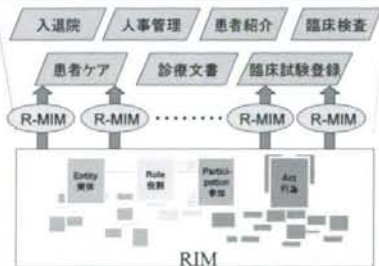
HL7 Ver 3 RIM (Reference Information Model)



- Entity, Role, Participation, Actの4つがコア概念
- 保健医療に現れる人、物、事や概念を抽出し、関係を整理
- すべてのHL7 V3メッセージの共通の基盤
- 特定領域のメッセージを開発するにはRIMから要素を抽出し具体化したR-MIM(Refined Message Information Model)を作成



HL7 Ver3 RIM, R-MIM, メッセージ



R-MIM: Refined Message Information Model

HL7 CDA (Clinical Document Architecture)

- 臨床文書(clinical document)の構造と意味の情報交換標準
- HL7 Reference Information Model (RIM) に基づいている
- 臨床文書は臨床的観察と診療提供に関する記述で、次の特徴を有する
 - Persistence: 法や行政通知等で定められた期間、保存される
 - Stewardship: 診療の提供を信託された医療機関が管理する
 - Potential for authentication: 法的にauthenticatedされることを想定される情報の集合である
 - Wholeness: Authenticationの対象となるのは文書全体である
 - Human readability: 人が目でみて読むことができる
- テキスト、画像、音、その他マルチメディア情報を記録し得る
- 情報交換以外の目的(記録管理など)はスコープ外

国内におけるCDA準拠規格開発事例

- 患者診療情報提供書規格
- CDA 文書電子署名規格
- CDA 文書暗号化規格
- 可搬電子診療文書媒体規格
- 診療情報提供書規格(医療機関への紹介状)
- 特定健診検査結果データ交換規格



医療情報の国際規格とICH電子仕様

- SDOプロセス: SDOで開発した規格をISO化
- ICHプロセス: 規格をICHに適用するためのガイドライン作成
- 開発主体のSDO、ISO、ICHの3つのプロセスが同時進行
- 鍵は開発主体SDO - SDOの開発手法を理解し、時宜を得た評価とフィードバックが決定的に重要
- 医療情報SDOが目指す方向は実装上の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化
- 汎用性が高いほど実装上のコストが問題
- HL7 Ver3は国内では導入実績がほとんどない
- CDAは国内での開発事例があり、CDAの普及を通じて比較的円滑に導入が進むことも期待される
- CDAとICH電子メッセージの関係について検討する予定