

200940069A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

国際化を踏まえた医薬品・医療機器の

安全性情報の伝達に関する研究

平成21年度総括研究報告書

研究代表者 岡田 美保子

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金

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

国際化を踏まえた医薬品・医療機器の
安全性情報の伝達に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 美保子

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

国際化を踏まえた医薬品・医療機器の安全性情報の伝達に 関する研究 岡田 美保子	1
---	---

II. 分担研究報告

医薬品安全性報告の電子的実装に関する研究 小出 大介	7
-------------------------------	---

別添資料1	13
-------	----

別添資料2	18
-------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
---------------------	----

I. 平成 21 年度総括研究報告

国際化を踏まえた医薬品・医療機器の安全性情報の伝達に関する研究

研究代表者 岡田 美保子 川崎医療福祉大学 教授

研究要旨

医薬品の安全性報告については、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）により個別症例安全性報告(Individual Case Safety Reports: ICSR)のデータ項目と電子仕様が規定されており、現在、国内ではICH仕様に準拠した医薬品電子副作用報告(企業報告)が実施されている。一方、近年、米国では医療情報の標準開発団体であるHL7の規格を、欧州ではCENの規格を行政上の要件として指定する方向にある。これを背景として、ICHでは標準開発団体を通じて個別症例安全性報告(ICSR)の国際規格を開発するパイロットを開始した。同パイロットはHL7で開発中の規格草案に基づいてICSRのISO規格(International Standard: IS)を制定することとしている。開発中のHL7 ICSR規格は、ISO化された後は各国に導入されることが想定されており、ICHのICSRとの整合性が問題となる。HL7 ICSRは、内容的にはICHの安全性報告を網羅することを意図しているものの、その表現形式、電子仕様は現行ICH ICSRの電子仕様とは全く異なるものとなっている。このため、HL7 ICSRがICH ICSRの要件に合うか、検証することが必須となっている。さらにISO規格として制定された後の国内電子副作用報告制度への導入に向けて、事前テストにより十分準備を整える必要がある。

本研究においては、HL7 ICSR(ISO ICSR)規格の円滑な国内導入を支援することを目的として、HL7 ICSRの検証と、実装前国内テストを実施する。本研究は平成21年度～23年度の3年間を通じて実施するもので、平成21年度はICHのガイドラインに照らし合わせて、HL7 ICSRがICHの要件に適合しているか、ICHの基準に基づいて安全性報告を正しく表現できるかを検証する。

A. 研究目的

医薬品安全性報告のガイドラインとして、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)による「個別症例安全性報告(Individual Case Safety Reports: ICSR),1997」がある。ICHでは個別症例安全性報告(ICSR)のデータ項目と電子仕様を規定している。現在、国内ではICHガイドラインに準拠した医薬品電子副作用報告(企業報告)が実施されており、企業から医薬品医療機器総合機構に提出される副作用報告の90%以上が電子的に報告されている。

一方、近年欧米においては行政機関で横断的に

医療情報を共有するため、米国では医療情報の標準開発団体(Standard Development Organization: SDO)であるHL7(Health Level Seven Standard)の規格を、欧州ではCEN(Comité Européen de Normalisation: 欧州標準化機構)の規格を行政上の要件として指定する方向にある。これを背景としてICHでは標準開発団体を通じて個別症例安全性報告(ICSR)の国際規格を開発するパイロットを開始した。同パイロットはHL7で開発中の規格草案に基づいてICSRのISO規格(International Standard: IS)を制定することとしている。

目 的

医薬品個別症例安全性報告(ICSR)の国際的電子規格の検証と国内導入支援

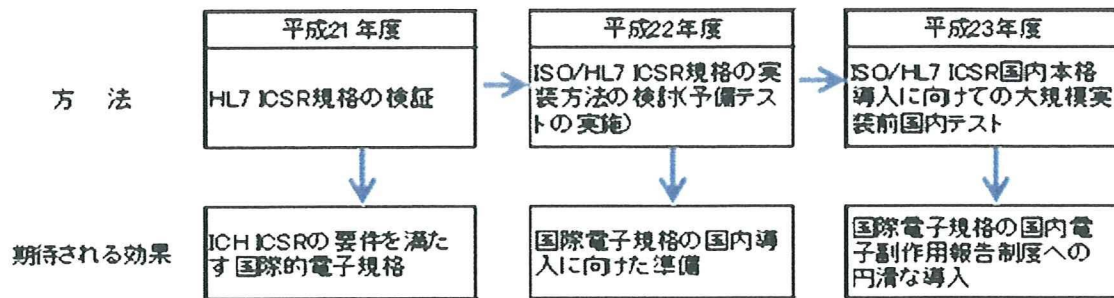


図1 研究計画の概要

現行のICH ICSRは、すでに日、米、EUの各国に導入されており、国内ではICH仕様の安全性情報が蓄積されている。開発中のHL7 ICSR規格は、ISO化された後は各国に導入されることが想定されており、従来のICH ICSRとの整合性が問題となる。HL7 ICSRは、内容的にはICHの安全性報告を網羅することを意図しているものの、その表現形式、電子仕様は現行のICH ICSRの電子仕様とは全く異なるものとなっている。このため、HL7 ICSRがICH ICSRの要件に合うか検証することが必須となっている。さらにISO規格として制定された後の国内電子副作用報告制度への導入に向けて、事前テストにより十分準備を整える必要がある。

本研究においてはHL7 ICSR(ISO ICSR)規格の円滑な国内導入を支援することを目的として、HL7 ICSRの検証と、実装前国内テストを実施する。本研究は平成21年度～23年度の3年間を通じて実施するもので、その研究計画を図1に示す。平成21年度はICHのガイドラインに照らし合わせて、HL7 ICSRがICHの要件に適合しているか、ICHの基準に基づいて安全性報告を正しく表現できるかを検証する。

(倫理面への配慮)

本研究における安全性報告の検証と国内導入に向けてのテストでは模擬データを用い、実際の臨

床情報、プライバシーに係る情報を用いることはない。このため倫理上の問題が生じることはないが、常に倫理面には十分留意して研究を実施する。

B. 研究方法

個別症例安全性報告(ICSR)の国際規格草案であるHL7 ICSRがICH個別症例安全性報告の要件に適合するか、ICH基準に基づいた安全性報告を同規格草案により表現できるか、検証を行うこととした。検証には、以下のガイドラインおよび規格草案を用いた。

(1) ICH ICSR

- ・ Revision of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R3) Version3.96, 13 November 2008
- ・ Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification - Implementation Guide (IG) (version 1.31)

(2) HL7 ICSR (ISO ICSR)

- ・ ISO/DIS 27953-1 Health informatics -- Pharmacovigilance - Individual case safety report -- Part 1: The framework for adverse event reporting

- ・ ISO/DIS 27953-2 Health informatics -- Pharmacovigilance - Individual case safety report -- Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR

C. 研究結果

1. ISO規格制定手順

ISO(International Organization for Standardization)は工業分野の国際規格を策定する組織である。1998年に医療情報を専門とする技術委員会としてTC 215“Health Informatics”が設置された。各国のISOへの参加ステータスには投票権のあるP(Participation)メンバとオブザーバのOメンバがある。2010年1月現在でTC 215のPメンバは29カ国、Oメンバは20カ国となっている。

表1にISOにおける規格制定手順の概略を示す。Pメンバ国の投票には、規格草案を「国際規格原案(DIS: Draft International Standard)」として投票にかけるDIS段階と、DISを「最終国際規格案(FDIS: Final Draft International Standard)」として投票にかけるFDIS段階がある。一般に、DIS承認後は規格の根本的な変更は困難であり、開発過程においてDIS段階は極めて重要である。

表1 ISO規格の制定手順

第1段階	提案：新作業項目提案	NP: New work item Proposal
第2段階	準備：作業原案の作成	WD: Working Draft
第3段階	委員会：委員会原案の開発	CD: Committee Draft
第4段階	照会：照会原案の開発・照会	DIS: Draft International Standard
第5段階	承認：FDISの公式投票	FDIS: Final DIS
第6段階	発行：国際規格ISの発行	IS: International Standard

2. HL7 Ver3による規格開発

HL7は米国で発足した医療施設内・施設間のデ

ータ交換(メッセージ)の標準化を目的とする団体であり、HL7は規格の総称でもある。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制定しておりHL7はその一つとなっている。HL7にはVer2とVer3とよばれる規格があり、安全性報告(ICSR)はVer3に基づいて開発されている。HL7 Ver3は交換の対象となる診療情報に現れる概念と、その相互の関係を参照情報モデル(Reference Information Model: RIM)と呼ばれる情報モデルで表現し、すべてのメッセージをRIMから生成することにより、臨床検査、入院、診療文書、その他、各種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。HL7 Ver3のRIMはISO規格として制定されている。(ここでいう情報モデルとは、一般にソフトウェアシステムの設計・開発の分野で用いられる技術で、モデル化することで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ている。)

HL7 Ver3のメッセージ開発では、RIMから当該領域に的を絞り詳細化したモデルであるR-MIM(Refined Message Information Model、詳細メッセージ情報モデル)を生成する。さらにR-MIMに基づいて最終的な電子メッセージ様式を生成する。メッセージの実装技術としてはXML(eXtensible Markup Language)が用いられている。

もう一つHL7 Ver3の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。データタイプを指定することにより、どのような性質のデータであるのかを特定できる。

3. ICH ICSRと国際規格原案(HL7 ICSR)の比較

HL7が開発している個別症例安全性報告

(ICSR)は、2009年4月にISOに提出され、DIS投票にかけられた。ICHではヒト用の医薬品だけを範囲としているのに対し、HL7 ICSRはヒト用の医薬品のみならず医療機器、食品、食品添加物、栄養補助食品、化粧品、動物用医薬品など広範囲にわたる安全性報告を対象とする。このためISO DISでは、以下に示すようにHL7 ICSR全体に対応する規格であるPart1と、ヒト用の医薬品安全性報告だけに範囲を絞った規格であるPart2の2部で構成されることとなった。

- ・ ISO/DIS 27953-1 Health informatics -- Pharmacovigilance - Individual case safety report -- Part 1: The framework for adverse event reporting
- ・ ISO/DIS 27953-2 Health informatics -- Pharmacovigilance - Individual case safety report -- Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR

このうちPart2を主たる対象として、現行の国内電子副作用報告制度で採用されている仕様であるICHのICSRと比較検討した。以下ではISO DISのPart2を、単にHL7 ICSRとよぶ。

HL7 ICSRには、大きく分けて以下の二つのレベルの規格が含まれる。

- a) HL7 Ver3の参照情報モデルRIMから、安全性報告の記述に必要な要素を洗い出して具体化・詳細化したモデルである詳細メッセージ情報モデル(R-MIM)
- b) R-MIMから生成された電子データ交換様式(XMLスキーマ)

実際のデータ交換に用いるのは、b)の部分だけであるが、データ交換様式だけを見ても内容的にICH ICSRの要件が満たされているか、ICH ICSR

が正しく表現されているかを判断することはできない。そこで、上記のa)、b)に対応して以下の2つのレベルで検証を行った。

a) ICH ICSRの項目とR-MIMの要素のマッピング

ICH ICSRの項目一つ一つを、R-MIMの要素と対応づけて(マッピングして)比較検討することとした。マッピングの結果、ICH ICSRの要件が正しく表現されていない箇所が、かなり見られた。多くの場合は、ICHの要件が正しく解釈されていないことによるものであった。一方、解釈は正しくなされているものの、HL7 Ver3の文法に則って表現する際に、どのように表現するのが最も適切か、ただちには明らかでないケースもみられた。さらに、文法上の制約からICHの要件を電子様式上で表現できない場合があり、このようなケースでは、ICHが開発する導入ガイド(IG: Implementation Guide)において説明を加えることとされた。

b) 電子データ交換様式

まず基本構文が正しいかを市販のXML処理用ソフトウェアで評価した。その結果、当初は単純ミスが含まれていたが、ただちに修正された。また、複数の模擬データを用意して所定のデータ項目を、電子交換様式上に記述し得るかをテストした。その結果、基本的には表現可能と考えられた。ただし、a)の評価結果に基づいてR-MIMに修正が生じ、さらに電子データ交換様式も修正が生じることから、継続して評価する必要がある。

以上のHL7 ICSRの検証結果については、分担研究報告(7頁～)に詳述する。なお、テストに用いた模擬データの一例を別添資料1に、これをXML形式で出力したものを別添資料2に添付する。

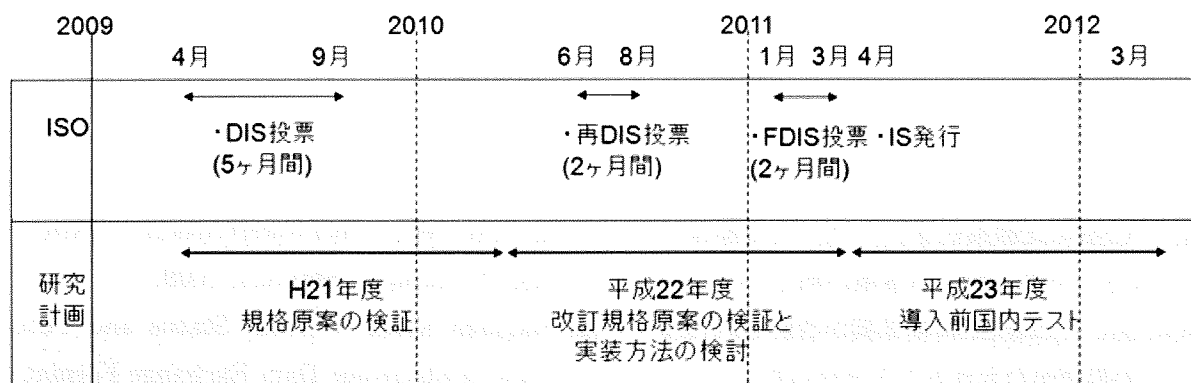


図2 ISO規格開発スケジュール(見込み)と研究計画

D. 考察

HL7 ICSRの規格を実際のデータ交換に用いる場合、直接利用するのはXMLスキーマとよばれる一般的な情報交換技術であり、HL7 Ver3に精通していなくとも同規格に準じてソフトウェアを実装することは可能である。しかし、HL7 Ver3ではXMLスキーマが基本的には自動生成され、規格の中心はR-MIMで規定されると考えられる。したがって、XMLスキーマだけみてもICHの要件を満たすか否かの判断はできない。もう一つHL7 Ver3の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。このため、本研究ではR-MIM、スキーマの両面から検証を行った。

今後将来、ICHの要件に変更が生じることも考えられるが、要件の変更にあわせて実装仕様を改訂するには、R-MIMまで遡る必要があり、規格のメンテナンスにはHL7 Ver3とICH ICSRの要件の両方に精通していることが必要である。また、要件によってはRIMの変更まで必要となる可能性もあり得るが、RIMの変更は他領域への大きな影響が生じる可能性があり容易ではないと考えられる。

標準開発団体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、細部まで要求どおりにできるかなど具体的な実装仕様のレベルで検討する必要がある。このため次年度は実装方法を検討し、予備的なテストを行う予定である。

2009年4月～9月の間、ISOのDIS投票が行われた。その結果、日本をはじめ各国から多数のコメントが寄せられ、規格原案の主要な修正がなされ、改訂後に再度のDIS投票が行われることとなった(2010年6月頃開始の予定)。確定的ではないが、およそのスケジュールは図2のように予想されている。2010年3月現在、規格原案の若干の修正が行われている。本研究は、国際規格の開発と並行して進める必要があるが、規格開発は必ずしも当初の計画通りに進むとは限らない。今後とも常に入手可能な範囲で最新情報を得て、迅速かつ柔軟に対処していく方針である。

E. 結論

医療情報の国際的な標準化の動向として、多様な領域にわたる共通性を保障するため情報を抽象化するモデリング技術が導入され、汎用性の高い標準が研究開発されている。ICHで作成されたICSRの仕様は対象領域の特定の業務目的のために、ただちに適用可能な実装仕様であり、同じ仕様を用いた場合には互換性が保証される。一方、国際的な標準化団体が目指す方向は、様々な領域にわたる情報の共通性・互換性であり、汎用性の高い標準である。標準は汎用性が高いほど、

実装時のコスト、各地域で実装した際の互換性などが問題となると考えられる。これらの課題を念頭におき、本年度は我が国の電子副作用報告制度に導入されているICH ICSRと、国際規格原案であるHL7 ICSRの比較検討を行った。その結果、モデルやスキーマ等に関する事項が明らかとなり、またISOにおいてはICSR規格草案が改訂され再度DISとしての投票がなされることとなった。

国際規格制定後は国内への導入が想定されており、次年度は国内導入に向けた準備として、実装の具体的方法を検討し、国内導入前テストを実施する予定である。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

- [1] 小出 大介、岡田 美保子、増田 剛、小西 由貴
 範: ICHの新しい電子的副作用報告への対応. 薬剤疫学 14(Suppl):S60-S61, 2009.
- [2] Daisuke Koide: Current Status and Future View of Electronic Data Exchange Format on Pharmaceutical Development. The 6th Annual Japan DIA meeting. p109-114. 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

II. 分担研究報告

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等デジタルサイエンス総合研究事業）

「国際化を踏まえた医薬品・医療機器の安全性情報の伝達に関する研究」

分担研究報告書

医薬品安全性報告の国際規格化に関する研究

分担研究者 小出 大介 東京大学 特任准教授

研究要旨

ICHのE2B/M2グループによる電子的個別症例安全性報告（ICSR）が国内外で実装されているが、その新しい電子的ICSR仕様の開発についてはICHからHL7/ISOへ付託され、そのICSR仕様草案(DIS)が作られている。このHL7/ISOのICSR仕様草案がICHのE2B/M2の要件を満たしているかについて、技術的および内容的な観点から検証することを目的として、本研究が実施された。

方法としては、HL7のWebサイトからHL7/ISOのICSR仕様草案を入手し、またICHのWebサイトからICH E2B/M2のドキュメントを入手して、それぞれに含まれる項目、属性やコード、モデルやスキーマなどを比較検討した。さらに5例の模擬的なテストケースによる7種類(2例の追加報告を含む)のICSRの具体例を用いて、2種類の異なるツールを用いてHL7/ISO ICSR仕様草案の検証も行った。

その結果、モデルやスキーマ等に関する事項で問題が見つかった。またツールを用いた検証でも388件(重複を含む)エラーがあり、さらに実装方法の違いやマッピングの解釈による相違が発生していた。

結論としてHL7/ISOにてICSR仕様草案の改訂版が作られることとなり、ICH側のIGにて対応することも多いことから、これらをもとにした予備テストを本研究班として次年度に実施することとした。

キーワード：ICH、ISO、HL7、ICSR、Standard

A. 研究目的

医薬品の副作用報告の国際規格としては、日米EU医薬規制ハーモナイゼーション会議（ICH：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）のE2Bのグループによって1997年にまとめられた個別症例安全性報告(ICSR: Individual Case Safety Report)がある。こ

の電子化仕様については同じくICHのM2というグループとE2Bが協力して2001年に発表している。

国内において2003年より製薬企業から国への医薬品による個別症例安全性報告は、このICHの電子的ICSRで報告することが推奨され、現在は90%以上がオンラインで報告され、残りは電子媒体による報告となっている。ただしICHのICSRについては、欧州からの要望により、継続して改訂作業が続いている。ま

たICSRの電子化については、ICH内だけで議論するのではなく、グローバルな電子的標準化を踏まえ、医療情報の標準化団体（SDO：Standard Development Organization）を活用することとなった。そこでICHは国際標準化機構（ISO：International Organization for Standardization）にICSRの電子化を付託するため、2006年にISOとの間でリエゾン（liaison）を締結した。

一方、米国では米国標準協会（ANSI：American National Standard Institute）公認の医療情報分野のSDOであるHL7の規格を、欧州は欧州標準化委員会（CEN：Comité Européen de Normalisation）の規格を用いることが行政上の要件となっている。そこでISO、HL7、CENとの間でジョイント・イニシアティブ（JI：Joint Initiative）が2007年に締結され、共通でタイムリーな医療情報の標準化を可能とし、標準化努力のギャップやオーバーラップや衝突を回避することにした。すなわちJIのメンバーのSDOのいずれかで標準となった規格は、他のSDOでも迅速に標準と認定されるわけである。そしてHL7においてICSRの規格草案が作られ、ISOに諮られることとなり、HL7とISOで同時に標準化を決める投票が進められることとなった。

そこで2009年4月から9月の間にISOでICSRのDraft International Standard (DIS)として承認されるかどうかの投票がなされることになり、HL7においても9月にICSRの投票が開始された。

本研究では、そのHL7およびISOで投票に諮られた電子的ICSR仕様草案について、ICHのE2B/M2グループの要件を満たしているかを技術的および内容的な観点から検証することを目的として実施した。

B. 研究方法

1. HL7/ISOのICSR仕様草案について

HL7からISOへICSR仕様の草案が提供されることから、HL7およびISO両方のICSR仕様草案は同じである。このHL7/ISOのICSR仕様草案については、HL7の投票サイト：

<http://www.hl7.org/ctl.cfm?action=ballots.home>

から入手可能である。なおHL7/ISO ICSR仕様草案については、先述のように2009年9月にHL7にて投票に諮られたことから、September 2009 Ballot Cycleに含まれている。またPart 1とPart 2の2つに分かれており、Part 1は「The framework for adverse event reporting」という医薬品のみならず、医療機器、化粧品、栄養補助食品、動物用医薬品なども対象とする全般的な個別症例安全性報告用の電子的仕様草案である。一方、Part 2は「Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR」ということで、ヒト用医薬品のみを対象とし、Part 1の仕様草案をさらに限定して用いる様式となっている。このように2つに分かれた理由は、米国のFDAは、医薬品のみならず、医療機器、化粧品、栄養補助食品、動物用医薬品なども同じ様式で副作用報告を収集したいという意向があるのに対し、日本や欧州などはICH本来の対象であるヒト用医薬品のみ限定した様式を求めたためである。これらPart 1（ファイルサイズ11.54MB）もPart 2（同6.15MB）もzip形式で圧縮されているため、それぞれまとめてダウンロードできる。そしてそれぞれのファイルにはモデル図やメッセージを作成するためのXML（eXtensible Markup Language）のスキーマなども含まれる。

2. ICH ICSRドキュメントについて

ICHのICSRに関するドキュメントは、実装テスト（Feasibility Test）として、ICHのESTRI（Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information）サイト（<http://estri.ich.org/new-icsr/index.htm>）からダウンロードできる（ファイルサイズ：1.16MB）。一連のファイルもzip形式で圧縮されて1つのファイルとなっている。含まれるドキュメントの内、参照したのは以下である。

- E2B(R3) guideline：v3.96
- Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification - Implementation Guide (IG) (version 1.31)

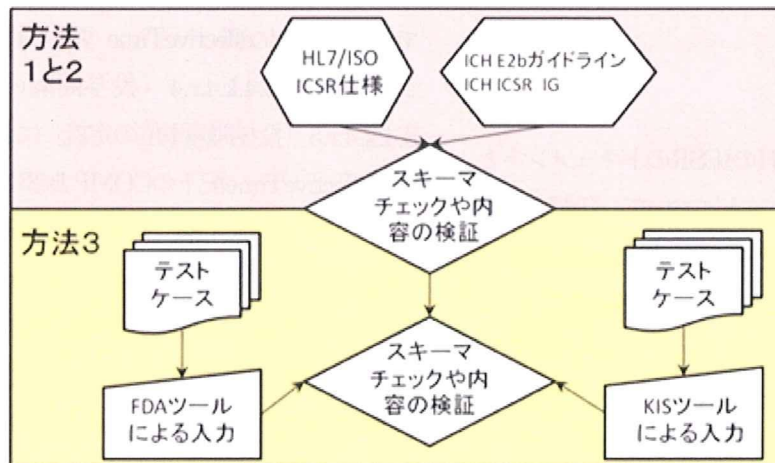


図1. 方法のフローチャート IG: Implementation Guide

これらのドキュメントに含まれるデータ項目、属性やコード値などを方法1で入手したHL7/ISOのICSR仕様（モデル図・スキーマも含む）と比較する。

3. テストケースを用いた検証

テストケースとしては、平成18年度厚生労働科学研究「国際化を踏まえた医薬品・医療機器の安全性情報の伝達に関する研究」（研究代表者：岡田美保子）において作成された模擬データをもとにする。サンプル副作用報告として5ケースの7報告（2件の追加報告を含む）を用いる。それぞれのテストケースの特徴としては、まずケース1では、「『B.1.9.3 剖検は実施されたか？』が入力された死亡症例」で、かつ「既往歴及び医薬品使用歴のある患者における症例」（報告1）であること。2つめのケースは、まず未完了報告（報告2）として「文献による症例」を含み、かつ「一般名は把握できるものの販売名が不明の場合」でもあり、さらに完了報告として「追加報告」があり、かつそれが「取下げ報告」であること（報告3）。3つめのケースは「既往歴及び医薬品使用歴のある患者における症例」で、かつ「親-子/胎児報告」であ

る（報告4）。4つめのケースは、「再投与した結果、再発した場合（「B.2.i.1」が「肝機能障害」で、再発した副作用が「AST上昇」の場合）」の報告である（報告5）。そして5つめのケースは、まず完了報告（報告6）として、「臨床試験症例」を含み、さらに追加報告（報告7）として「盲検下で個別症例安全性報告後にキーオープンした結果、被疑薬がプラセボだった場合」である。

同じケースについてそれぞれFDAにおいて作成されたツール、および株式会社KISにおいて作成されたツールで入力して、入力すべきデータが目的通りに入力できるかをまず検証する。さらに入力されたインスタンスについてXMLスキーマによりエラーが発生しないか確認するとともに内容も比較検討する。

これら一連の方法について、そのフローチャートを示すと図1のようになる。

（倫理面への配慮）

本研究は直接ヒトや動物を対象とした実験ではなく、また個人のプライバシーに関する情報等は含まないため、倫理的な問題を生じることはない。

C. 研究結果

1. 抽出された問題点

HL7/ISOのICSR仕様とICHのICSRのドキュメントとの比較では、ICHのドキュメントにおいて、年齢の表記として「decade」や妊娠期間の表記で「trimester」の使用、医薬品の用量に関する情報で、「cyclical」, 「as necessary」 「total」の使用を求めているのに対し、HL7/ISOのICSR仕様草案では対応していないことがあげられた。またHL7/ISOのICSR仕様草案に関して、より適切なクラスやコードの選択ができると考えられることや、スキーマ上の誤りや情報の不足などが判明した。さらにHL7/ISOのICSR仕様草案において電子的な送受信に必要なラッパー(手紙でいえば封筒に相当するもの)、添付ファイルの取り扱いが不明である等の問題があった。

テストケースの入力においては、様々なケースを想定したが、結局ツールを使って、情報を入力できないという問題は発生しなかった。しかしツールによって作成されたXMLインスタンスについてはいくつかエラーや2つのツールによる差異が発見された。

5種類のテストケースによる7種類の報告において、FDAのツールで388件のエラー、KISのツールで1件のエラーが見つかった。そしてこれらのエラーについては、大きく3つに分類された(図2)。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 空の属性値が出現するエラー • 要素の順序エラー • effectiveTime 要素に関するエラー |
|--|

図2.テストケースにおけるエラーの種類

まずFDAのツールで発見された388件(重複を含む)のエラーのうち、そのほとんどを占める385件のエラーについては、「空の属性値が出現する」ことによるエラーであった。もう1つのエラーは、4つめのテストケース(報告5)のように複数の薬剤が出現する場合に、E2B(R3)ガイドラインの項目番号B.4.k.9.r.3「医薬品の投与と事象の発現までの間隔」を表わすtemporallyRelatedInformation要素と、B.4.k.9.r.2「医薬品と事象の関連性」を表わすderivation要素の出現順序が、スキーマの規定に反して逆になることがあるため

である。最後にeffectiveTime要素に関するエラーであるが、これはB.4.k.4.r.4「投与間隔の単位の数字」とB.4.k.4.r.5「投与間隔単位の定義」において、SXPR_TS型のeffectiveTime配下のCOMP要素に対応付けされており、また、B.4.k.4.r.6「投与開始日時」とB.4.k.4.r.7「最後に投与した日時」、そしてB.4.k.4.r.8a「投与期間の数値」とB.4.k.4.r.8b「投与期間の単位」も、それぞれCOMP要素へ対応付けされているため、これら3つのCOMP要素のうちどれか1つのCOMP要素のみ入力されて、他のCOMP要素に値がないとエラーとなるというものであった。このエラーは4つめのテストケース(報告5)においてFDAツールおよびKISツールの両方で発生した。

さらにFDAのツールとKISのツールとの間の相違としては、各ツールの実装方法の違いやマッピングの解釈による違いが見られ、まとめると以下の表1と表2ようになった。

項目名	FDAツール	KISツール
ルート要素	SchemaLocationなし	SchemaLocationあり
M項目	なし	あり
A.1.4	データ型ED	データ型CE
A.1.13.1	データ型CE	データ型ED
B.1.2.2.b	PQ型にUCUMではないコード	PQ型にUCUMコード
B.1.7.1.r.c	出力なし	出力あり
B.1.7.1.r.f	出力なし	出力あり
B.3.r.e	PQ型にUCUMではないコード	PQ型にUCUMコード
B.4.k.1	コード値なし	コード値あり
B.4.k.2.3.r.1	Code要素に対応	Name要素に対応
B.4.k.r.11.2a	form.codeあり	form.codeなし

表2. マッピングの解釈による違い		
項目名	FDAツール	KISツール
A.2.r.1.2.a	ClassCodeがAS SIGNED	ClassCodeがAGNT
B.1.9.4.r.b	OriginalTextを不使用	OriginalTextを使用
B.2.i.2.2	nullFlavor=NI	Falseを使用
B.2.i.8	ServiceDelivery Location.codeを使用	Place.codeを使用
B.3.r.b	IVL_TS型	SXCM_TS型
B.3.r.c.1	displayName出力あり	displayName出力なし
B.3.r.c.2	displayName出力あり	displayName出力なし
B.4.k.3.1	Approval.idは必須のためNullFlavorを使えないはずなのに使用	NullFlavorを使用せず
B.4.k.4.r.1	PQ型	PQR型
B.4.k.9.r.1b	B.2.i.0と同一マッピング	B.2.i.0とは別のreactionにマッピング
B.4.k.9.r.2.r.1	nullFlavorなし	nullFlavorあり
B.4.k.9.r.2.r.2	nullFlavorなし	nullFlavorあり

D. 考察

単にIT化すれば業務処理が円滑に促進されるわけではなく、その利点を生かすためには多様な領域にわたって共通にデータ交換が可能である相互運用性が求められる。そのため医療情報の分野では、標準化ということが重視される。

国内ではかつてICHにおいて合意されたE2B/M2のガイドラインに基づいて電子的なICSRが導入され、極めて順調に運用されている。しかし技術としては古いSGML (Standard General Markup Language)を用いており、医療機関と製薬企業または規制当局間で電子的にICSRに関するデータ交換を行うことや、グローバルに同一の様式で電子的なICSRが送受信されることはほとんど実現していない。これらを実現するためには、多様な領域とのデータ交換を可能とする標準化が必要となり、ICH内だけで議論するには限界があり、より国際的に確立されたSDOであるHL7/ISOへ電子的ICSRの仕様開発を付託することになったわけである。

しかし多様な領域にわたって議論することは、関与するステークホルダーの数も多くなり、それぞれの利害関係とも絡み、標準化への合意は一層難しくなる。そして技術革新に対応していくために新しい技術を導入していくことにもまた困難が伴う。国際的にはSGMLに代わってXMLが主流となり、またそれを実装するためのツール開発には、モデルに基づくオブジェクト指向が一般的となっている。

本研究において検討したHL7/ISOのICSR仕様草案についてもモデルに基づくオブジェクト指向を取り入れて、メッセージングもXMLを利用している。しかもPart1とPart2とわかれており、このようなダブルスタンダードは必ずしも好ましいことではないが、この点も標準化への合意の困難さを示している。このHL7/ISOのICSR仕様草案について、ICH E2B/M2の要件を満たしているかを本研究では検証したわけであるが、モデルやスキーマなどに関する問題があり、如何にユーザ側の要望を開発者が理解してモデル化するかという、その困難さを示している。このため、2010年度中にHL7/ISOのICSR仕様草案については改訂版が作られ、DISの再投票がなされることとなっている。HL7/ISOにおいてDISの再投票がなされることは異例のことであるが、本研究による検証の意義が認められたことと思われる。

一方、ICH側でIGの改訂作業が進められており、これも2010年度中にはまとめられる予定である。しかし盛り込まれる情報量は膨大なものとなり、円滑な実装のためには、予備テスト等が必要と思われる、そのような予備テストについては本研究において次年度に計画しているところである。

またユーザにとって細かい仕様を理解して電子的ICSRを手作業にて作成することは困難であり、XML用の入力ツールが必要になる。本研究において、FDAのツールとKISのツールを用いて、テストケースで検証を行ったが、実装方法の違いやデータ項目のマッピングの解釈による相違が発生していた。これらの相違は実装上の障壁ともなりえるので、そのような相違が生じないようにするため、この点もICH側のIGにて対応することが求められる。このIGの完成度についても次年度に計画されている予備テストで検証する予定である。

E. 結論

本研究は、ICHから付託されたHL7/ISOの電子的ICSRの仕様草案について、ICHのE2B/M2グループの要件を満たしているかを技術的および内容的な観点から検証することを目的として実施された。

その結果、モデルやスキーマ等に関する事項が明らかとなった。またHL7/ISOにおいて改変の対応がなされることとなり、2010年度中に改訂版のICSR仕様草案が発表され、再度DISとしての投票がなされることとなった。

さらにツールを用いた検証で、388件(重複を含む)エラーがあり、それらは大別すると「空の属性値が出現するエラー」、「要素の順序エラー」、「effectiveTime 要素に関するエラー」の3種類であった。加えて実装方法の違いやデータ項目のマッピングの解釈による相違が発生しており、このような事態への対応についてICHのIGで対処せざるをえないと考えられた。

今後としてHL7/ISO ICSR仕様草案の改訂版およびICHのIGをもとに実装に向けた予備テストを次年度に計画することとした。

本研究遂行にあたっては、株式会社KISにツールのみ

ならず、技術的なアドバイスもいただいたので、ここに感謝の意を表して記す。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[1] 小出 大介、岡田 美保子、増田 剛、小西 由貴範:
ICHの新しい電子的副作用報告への対応. 薬剤疫学
14(Suppl):S60-S61, 2009.

[2] Daisuke Koide. Current Status and Future View of
Electronic Data Exchange Format on
Pharmaceutical Development. The 6th Annual
Japan DIA meeting. p109-114. 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

副作用・感染症 詳細調査票

製品名	ブンサレブ
Lot No.	
施設名	関東病院
科名	第三内科
所在地	東京都渋谷区其処 1-1
医師ご署名	鈴木 太郎 (印)
記入年月日	2006年 9月 4日

《調査票ご記入にあたってのお願い》

- 1) 内容は先生ご自身がご記入いただき、医師ご署名欄に署名・捺印をお願いいたします。
- 2) 記入はボールペン又は万年筆で行い、訂正される際には修正液を使用せず、二重線で消し、訂正箇所には必ずご捺印（訂正印）をお願いいたします。
- 3) 本調査結果は薬事法第 77 条 4 の 2 に基づき厚生省へ報告することがありますので、ご了承の程お願い申し上げます。また、ご記入頂いた内容について改めて問い合わせをさせていただくこともございますので、ご協力お願い申し上げます。

弊社記入欄

所属 関東第一営業所	氏名（社員コード） 山田 花子 (AB112233)	入手日 2006年 9月 6日
	受領者名	受領日 年 月 日
No.		

ABC 製薬株式会社

1. 患者背景

患者名 (イニシャル)	(名) H・(姓) T	性別	男・女	カルテ番号	4266706
年月日	M・T・ <input checked="" type="radio"/> H 1982年1月10日	身長・体重	cm・kg		
妊娠	無・有(週)・不明	授乳	無・有・不明		
副作用等発生時の区分	<input checked="" type="radio"/> 入院・外来	職業 (具体的に)	会社員		
原疾患	HIV感染(LLT: 10020161) 程度()				
合併症	1. 無 <input checked="" type="radio"/> 有 (血友病A(LLT: 10060612)、C型肝炎(LLT: 10019744))				3. 不明
既往歴	1. 無 <input checked="" type="radio"/> 有 (盲腸切除(LLT: 10062859))				3. 不明
医薬品による副作用歴	1. 無 2. 有 (医薬品名:) (症状: (LLT:))				3. <input checked="" type="radio"/> 不明
特記すべき体質	<input checked="" type="radio"/> 1. 無 2. 有 ()				3. 不明

2. 使用薬剤・併用療法

	医薬品名 (会社名)	投与経路	1回量	1日回数	開始日	終了日	使用理由
					年/月/日	年/月/日	
被 疑 薬	ブンサレブ (ペナズンズ 300mg+ベム リンズ 150mg)	PO	450mg	1	1999/3/20	2006/2/8	HIV感染(LLT: 10020161)
					/ /	/ /	(LLT:)
					/ /	/ /	(LLT:)
					/ /	/ /	(LLT:)
併 用 薬	ナーヘセウボ	PO	800mg	1	2001/6/20	2006/1/11	HIV感染(LLT: 10020161)
	イブーハ	PO	400mg	2	2000/11/1	2006/1/11	HIV感染(LLT: 10020161)
	サルナウノ	IV	1000i μ	1月	2005/4/1	2006/2/19	血友病A(LLT: 10016080)
					/ /	/ /	(LLT:)
					/ /	/ /	(LLT:)
					/ /	/ /	(LLT:)
					/ /	/ /	(LLT:)
					/ /	/ /	(LLT:)
併 用 療 法	1. 放射線療法 (期間 年 月 日 ~ 年 月 日)						
	2. 輸血 (期間 2005年 8月 12日 ~ 2005年 8月 12日)						
	3. 手術 (日時 年 月 日 : 部位)						
	4. 麻酔 (日時 年 月 日 : 方法)						
	無 <input checked="" type="radio"/> 有	5. その他 ()					

3. 副作用・感染症及び経過

副作用又は感染症名 発現日	重篤性*	転帰/転帰日	本剤との 因果関係
脳出血 (LLT: 10008111)	<input checked="" type="checkbox"/> 重篤 (A, B, C, D, E, F) <input type="checkbox"/> 非重篤	1. 回復 2. 軽快 ③ 未回復 4. 回復したが後遺症あり[] 5. 死亡 6. 不明	1. 確実 2. 可能性大 3. 可能性小 4. なし ⑤ 不明
発現日: 2005年 7月 9日		転帰日: 年 月 日	
出血性ショック (LLT: 10049771)	<input checked="" type="checkbox"/> 重篤 (A, B, C, D, E, F) <input type="checkbox"/> 非重篤	① 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 回復したが後遺症あり[] 5. 死亡 6. 不明	1. 確実 2. 可能性大 3. 可能性小 4. なし ⑤ 不明
発現日: 2005年 8月 12日		転帰日: 2005年 8月 16日	
肝不全(肝硬変) (LLT: 10019663)	<input checked="" type="checkbox"/> 重篤 (A, B, C, D, E, F) <input type="checkbox"/> 非重篤	1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 回復したが後遺症あり[] ⑤ 死亡 6. 不明	1. 確実 2. 可能性大 3. 可能性小 4. なし ⑤ 不明
発現日: 2005年 8月 12日		転帰日: 2006年 2月 20日	
敗血症性ショック (LLT: 10040070)	<input checked="" type="checkbox"/> 重篤 (A, B, C, D, E, F) <input type="checkbox"/> 非重篤	① 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 回復したが後遺症あり[] 5. 死亡 6. 不明	1. 確実 2. 可能性大 3. 可能性小 4. なし ⑤ 不明
発現日: 2006年 1月 25日		転帰日: 2006年 2月 8日	
副作用等以外で死亡した場合 死亡年月日: 年 月 日 死因:((LLT:)) 剖検: 1. 無 2. 有 (結果は経過欄へ)		*重篤性判定 (複数項目選択可) A. 死に至るもの B. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの C. 生命を脅かすもの D. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの E. 先天異常を来すもの F. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	
年/月/日	経過 (副作用等発現状況、症状及び処置等を含め)		
2005/7/9	頭痛、嘔吐出現。検査目的で入院。		
2005/7/10	全身性の痙攣出現。頭部 CT により、脳出血と診断。ブロインツイ、サルナウノ投与。		
2005/8/11	大腿骨人工関節置換術を施行。大腿骨頸部骨折は回復。		
2005/8/12	大腿骨人工関節置換術後、血圧、意識レベルが著明に低下。出血性ショックを認めた。MAP(6単位)、血小板(20単位)輸血実施。肝不全(肝硬変)が発現。		
2005/8/16	出血性ショックは回復。		
2006/1/25	夜39.4度の発熱。尿路感染症を疑いリケナテブ投与。		
2006/1/29	ワモンポに変更。		
2006/1/31	呼吸困難、尿量低下、血圧低下、ショック状態となりICCUへ搬送。血液培養で、MRSAを検出し敗血症性ショックと診断し、サンビウミス投与開始。肝不全については、肝移植も考慮したが、出血リスクが高く、MRSA感染症を併発したため不可能であった。		
2006/2/8	敗血症性ショック改善し、ICCU退室。		
2006/2/20	全身状態が悪化し死亡。 剖検結果: 肝臓表面は肝硬変の状態。		
/ /			
薬剤の再投与	1. 無 2. 有 (再発せず・再発) → (経過等 (LLT:))		

4. 医師総合判定 (本副作用等と使用薬剤・患者背景等との関連性などについてご記入下さい。)

<p>ブンサレブとの関連性は不明。</p> <p>脳出血、出血性ショックは血友病 A と関連している可能性あり。出血性ショックと大腿骨置換術との関連は不明。肝不全の原因は C 型肝炎が疑われる。敗血症性ショックは MRSA による可能性は否定できない。</p>
--