

201034036A

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22年度総括研究報告書

研究代表者 岡田美保子

平成23(2011)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22年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 美保子

平成23(2011)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	10
別添資料1	21
別添資料2	77
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	84

I. 平成 22 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、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り、これを背景としてICHでは標準開発団体を通じてICSRの国際規格を開発するパイロットを開始した。同パイロットでは、HL7で開発したICSR規格草案に基づいてISO規格を制定し、ICHはその実装ガイド(IG)をステップ文書として策定することとしている。HL7 ICSR規格はISO化された後、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、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。

本研究では、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、平成21年度～23年度の3年間を通じて同規格草案の検証と実装前国内テストを実施する。ISOにおいて2010年8月～9月に2回目のICSR DIS投票が実施されたことから、平成22年度はISO ICSR DIS第2版に対し、ICHガイドラインに照らし合わせて要件に適合しているか、また模擬データを用いてICH基準に則って安全性報告を正しく表現できるか検証する。また、ICSRはHL7 V3とよばれる規格により開発されているが、同規格の基本要素の一つとしてデータタイプがある。データタイプは、これまでISO、CEN、HL7などの医療情報標準開発団体において標準化が進められてきているが、国際的なハーモナイゼーションが望まれることから、関係団体による取り組みの結果、医療分野のデータタイプのISO規格が制定された。これと並行してHL7 V3データタイプについても改訂がなされている。ここでは、HL7におけるデータタイプ規格を中心として、データタイプの国際規格化の動向を調査し、特にICSRとの関連の上でその影響を検討する。

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

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

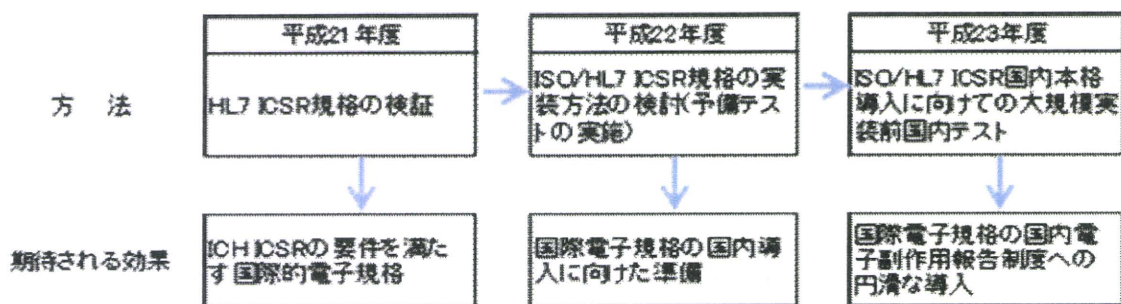


図1 研究計画の概要

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の規格草案に基づいてICSRのISO規格を制定することとしている。

現行のICH ICSRは、すでに日、米、EUの各国に導入されており、国内でも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、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の要件にど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(ISO ICSR)の検証と、実装前国内テストを平成21年度～23年度の3年間を通じて実施する。研究計画を図1に示す。

平成21年度はICH ICSRをもとに、HL7 ICSRの規格草案であるDIS (Draft International Standard)に関して、技術上、運用上の問題について調査し、対応についても検討した。改善点についてはISOおよびHL7の方へ伝えた。これらの改善点をはじめ、多くのコメントが各国からも寄せられたことから、2回目のDIS投票が平成22年度中(8月～9月)に実施されることになった(図2)。そこで、平成22年度はHL7/ISO ICSRのDIS第2版について、問題点がないか検証するとともに、実際に模擬症例を用いてテストを実施し、さらに確認応答(ACK)メッセージ仕様案について運用上、問題がないか検証を行った。

また、ICSRはHL7 Version 3とよばれる規格により開発されているが、その基本要素の一つとしてデータタイプがある。データタイプはISO、CEN、HL7などの医療情報の開発団体において標準化が進められてきたが、国際規格化が進む今日、国際ハーモナイゼーションの取り組みがなされ、医療のデータタイプ規格がISOで2011年2月に発行されるに至った。



図2 ISO規格開発スケジュールと研究計画

そこで、HL7におけるデータタイプを中心に国際的なデータタイプ規格開発の動向を調査し、特にICSRとの関連の上で影響を検討した。

(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

本研究には、以下のガイドラインおよび規格草案を用いた。

- (1) ICH ICSR Draft Implementation Guide v2.47
<http://estri.ich.org/new-icsr/index.htm>
(平成22年7月26日から8月12日までの間に Feasibility Testingを実施するため、上記サイトに公開された。)
- (2) JIC Health Informatics - Pharmacovigilance - Individual Case Safety Report, Part 1: the framework for adverse event reporting
- (3) JIC Health Informatics - Pharmacovigilance - Individual Case Safety Report, Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR

(ICSRは医薬品のみならず医療機器や補助食品や化粧品、動物用医薬品等も対象とする Part 1と、ヒト用医薬品に特化した個別症例安全性報告のためのPart 2がある。)

- (4) HL7 Version 3 Normative Edition 2008

(“Data Types - Abstract Specification, Release1”, “XML Implementation Technology Specification - Data Types” を含む)

- (5) ISO/IEC 11404:2007 Information technology -- General-Purpose Datatypes (GPD)
- (6) ISO 21090:2011 Health informatics -- Harmonized data types for information interchange

なお、ISO ICSR DIS第2版のテストでは模擬症例を用いた。模擬症例は平成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、平成18～20年度)で作成したものをもとに独立行政法人 医薬品医療機器総合機構で公開されている症例なども参考に様々な事例を考慮して20例を用意した。

C. 研究結果

1. HL7の組織と規格

1.1 組織

HL7 (Health Level Seven)は医療分野に特化した標準開発団体 (Standards Development Organization :SDO)として1987年に米国で設立され、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る。1994年には米国規格協会(American National Standards Institute :ANSI)承認のSDOとなっている。米国で発足したが、次第に各国加盟団体(affiliate)の数を増し、HL7インターナショナルとして国際的活動を進めている。国際運営委員会(International Council)は各国加盟団体および関係HL7会員から組織され、2011年3月現在、国際運営委員会は世界各国の42団体より構成されている。

1.2 HL7 Version 2とVersion 3

HL7の最初のメッセージ交換規格はHL7 Version 1.0で、1987年に承認された。次いでHL7 Version 2.0が1988年に承認され、その後Version2は、Version 2.1, 2.2, ..., 2.5, 2.6と版を重ねている。これら一連のバージョンはHL7 V2.xと表記される。HL7 V2.xは、臨床検査、入退院、医事管理、医事会計、臨床データをはじめとする各種医療メッセージの交換のためのプロトコルで、データ構造やデータベース仕様などは規定していない。HL7 V2.xの規格は章からなり、第2章はメッセージをどのようにエンコードする(他の一定の形式に展開するか)、デコードする(エンコードの逆の処理)が定義されている。その他の章は各医療領域に特化した内容である。V2.xのメッセージをXMLでエンコードする仕様も開発されている。

HL7にはV2.xの他にHL7 Version 3(V3)規格がある。HL7 V3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)で表現し、RIMをすべてのメッセージの基盤とすることにより各種医療メッセー

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 V3のRIMはISO/HL7 21731:2006「Health informatics--HL7 version 3-- Reference information model -- Release 1」として発行されている。なおV2.xの最新版として、現在V2.7の開発が進んでいる。V2はすでに広く普及していることから、V3と並行して改訂・拡張が継続されている。

2. HL7/ISO ICSR DIS第2版の検証

HL7 ICSRはHL7 V3を用いて開発されている。HL7 ICSR規格はRIMから生成されたICSRに特化したRMIMと呼ばれるモデルが中心となっており、これに実際のメッセージ交換用のXMLスキーマが附属している。規格だけではビジネス要件をすべて表現することは困難なため、ICHでは実装ガイド(Implementation Guide: IG)を作成し、安全性報告メッセージの細部まで詳細に規定している。

HL7/ISOのICSR DIS第2版について検討した結果、DIS第1版ではPart 1にありPart 2にはないクラスを参照している問題が解消されていたが、依然として組織の階層構造に変更がない、国名表記でコード型でない項目があるなど対応に苦慮する事項があった。模擬症例を検証する上で、XMLスキーマ上の必須要素やSXPR_TS型(XML実装技術仕様データタイプの一つ)への対応などを作成ツールに事前に組み込んでおいたため、20症例全てにおいてスキーマのエラーは生じなかった。しかしM項目(ICSRのヘッダー項目)がまだマッピングされていない、given nameとmiddle nameが区分されていない、unknownとNot applicableの表記の不統一、検査値の表現方法の改善点、検査値の区間値表現方法の不統一など全部で15個の問題点が見出された。しかし、これらは深刻な問題ではなく、参照インスタンスを更新しICH ICSRの実装ガイドで対応することとなった。

また、確認応答(ACK)/バッチラッパーの検証結果では、ICSRの幾つかの項目の不適切なマッピングなど、7個の問題点が明らかとなった。これらもICH ICSRの実装ガイドなどに反映していくこととされた。

HL7/ISO ICSR DIS第2版の検証結果については、本総括報告書の分担研究報告「医薬品安全性報告の電子的実装に関する研究」にて詳細を報告する。

3. データタイプの規格化の動向

3.1 データタイプの定義

データタイプは、データ要素に割り当てるデータの値の意味を定めるもので、データタイプを指定することで、どのような性質のデータであるのかを特定できる。汎用的なデータタイプの規格としてISO/IEC11404:2007「Information technology -- General-Purpose Datatypes (GPD)」がある。ISO/IEC11404ではデータタイプとは「値の集合であり、それらの値の属性と、値に対する処理によって特徴付けられる」と定義される。データタイプには内包(intension)と外延(extension)による定義がある。内包的(intensional)定義では、そのタイプのデータがとり得る値の属性を定める。外延的(extensional)定義では、そのタイプのデータがとり得る値の集合を定義する。

データタイプは医療情報標準の策定においても重要な要素であり、HL7 V2.xには文字列、日付、数字などの基本型その他、コード、識別子、人の名前、その他の複雑なタイプをあわせて80以上のデータタイプが定義されている。

3.2 HL7 V3データタイプ

HL7 V3では具体的操作や実装技術とは独立で、意味だけを問う「抽象データタイプ」を定義している。抽象データタイプは直接実装されることを意図するものではない。抽象デ

ータタイプに対し、データの値を表現する規格としてXML実装技術仕様(Implementation Technology Specification: ITS)データタイプがある。実装技術仕様データタイプは抽象データタイプの定義に準じてどのように値を表すかを定義している(図3)。

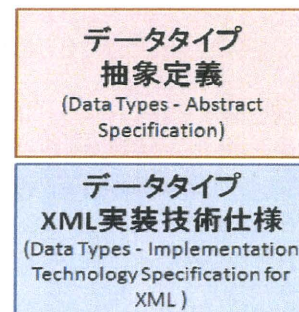


図3 抽象データタイプと実装技術仕様データタイプ

HL7 V3参照モデルRIMのすべての属性には「データタイプ」のいずれかのタイプが対応付けられており、データタイプのスコープはRIMのスコープとなっている。実際のメッセージは、RIMを制約したモデルから生成されるが、制約モデルにおいても抽象データタイプが用いられる。

個別症例安全性報告(ICSR)はHL7 V3に基づいて開発されている。表2にICSRで用いられているHL7 V3の抽象データタイプを示す。ただしICSR仕様としてはHL7/ISO ICSR DIS第2版を、データタイプ定義はHL7 Version 3 Standard: Data Types - Abstract Specification, Release 1, 2004を参照している。ICSR DIS第2版のテストでは模擬データを対象としてツールによりXMLで安全性報告を作成している。本稿「2. HL7/ISO ICSR DIS第2版の検証」にあるSXPR_TSをはじめ、XML上でいうデータタイプはXML実装技術仕様データタイプであり、表2ではカバーしていない。

表2 ICSRに使われているHL7 V3データタイプ

基本データタイプ	
BL (Boolean)	真(true)または偽(false)を表す。
ST (String)	書式なしの文字列。名称や記号、形式的表現などに用いられる。
ED (Encapsulated Data)	主として人が読むことを意図した、またはHL7のスコープ外処理のための、テキスト、マルチメディアデータ、または他の規格で定義される構造化情報を表す。
INT (Integer number)	整数。正負の無限大を表す2つのNULL flavorsが定義されている。
REAL (Real number)	実数。典型的には計測値、推定値、あるいは他の実数から計算された値を表す。
PQ (Physical Quantity)	単位をもつ測定された値
PQR (Physical Quantity Representation)	単位をもつ測定値(PQ)の代替の表現を表すことができる。
RTO (Ratio)	分子/分母の形式で表される値
コードと識別子	
II (Instance Identifier)	物、オブジェクトをユニークに識別する。例えばHL7 RIMのオブジェクト識別子、診療録番号、オーダIDなど。インスタンスの識別子はISOのオブジェクト識別子OID(object identifier)に基づいて表される。
CS (Coded Simple value)	コード化された値を表す。文脈によりコード体系とバージョンは固定されている。
CE (Coded with equivalents)	コード化された値で、オプションとして他のコード体系で同じ概念を表すコード値を含むことができる。

CD (Concept Descriptor)	コードを表し説明のためのオリジナルテキストを含めることができる。結合後表現とよばれ用語集に1つの概念として登録されていないが伝達時に組み合わせた表現(post-coordinated expression)として、修飾語を用いて概念を表現できる(たとえば基本用語「足」と修飾語「左」を用いて「左足」という概念を表現する)。
日付と時間	
TS (Point in time)	一般的な日付または日付と時間を表す。カレンダー表現を用いることが多い。
IVL (Interval)	順序のある値で区間を表す。時間間隔を表す場合はIVL<TS>。開始時と終了時で指定するか、開始時または終了時のいずれかと区間(範囲)で指定する。
PIVL (Periodic interval of time)	定期的な時間間隔
GTS (General Timing Specifications)	タイミングが関係する情報について、そのタイミングを記述する。例えば日中用の電話番号、夜間用の電話番号、等。
名前(名称)	
TN (Trivial Name)	構造化されていない単純文字列の名前、名称
EN (Entity Name)	人、組織、場所など対象を問わない名称。単純な文字列でも、姓、名、学位などのように複数の部分から構成されてもよい。

3.3 HL7 V3 データタイプR2

HL7 Version 3 Normative Edition 2008におけるデータタイプの仕様はAbstract Specification Release 1 (R1)である。これに対しデータタイプRelease 2 (R2)が開発されている。改訂内容には、R1における不適切な点を改良したこと、

新たな特徴を追加したこと、他団体・組織との調整を行ったこと、実装を容易にしたこと等が含まれる。改訂の例として以下がある。

(1) 要素の集まりを表すデータタイプ

要素の集まりを表すデータタイプはR1ではSET、BAG、LISTであったのに対し、R2ではSETは、数学的集合(量を表す値の集合)を表すQSETと、それ以外の離散的な(すべて列挙できる)値の集合を表すDSETとなった。また抽象データタイプCOLL (Collection)がRIMに導入された。COLLは抽象データタイプであり、デザインまたはランタイムにはDSET、BAG、LISTのいずれかを用いる。

(2) GTSの変更

GTS(General Timing Specifications)はR1ではXML実装仕様と抽象データタイプで全く異なっていた。R2ではGTSはQSET<TS>として表され、実装技術仕様と抽象データタイプは完全にマッチする。ただしQSET<TS>はデータタイプQSETを特殊化したもの。後方互換性はない。

(3) CDの変更

R1では結合後表現(post-coordination)のための修飾語(qualifiers)を可能にしていたが実際のユースケースに沿わなかった。R2ではqualifiersは削除された。コードはシンボルまたは表現(expression)を表す。

(4) ED, CD, II, IVL, PIVLの改訂

ED、CD、II、IVL、PIVLに新しい属性が加わった。例えば、II.scopeは識別子のスコープをマークし、II.reliabilityはどの程度よく識別子が知られているかを表すなどである。

(5) 新しいデータタイプの追加

データタイプの追加として以下がある。いずれも医薬品領域における要件からきたもの。

EXPR: 「prescriptions by body weight」のように与えられた情報から実際の値を導出するのに用いられる表現

URG: 「一日に3~5錠」のように可能な値の

範囲の中からとる値を表す。インタバルではその範囲内の値がすべて真であるが、URGは、いずれかの値が真となる。主として処方用いることを意図している。

(5) 使い方の制約

データタイプCE, CV, BN, PN, ON, TNに対し、従来の使い方に制約が加えられた。

(6) XML定義の改訂

2.5 HL7 V3データタイプR2の新たな観点

開放型分散処理参照モデルRM-ODP (Reference Model of Open Distributed Processing, ITU-T Rec. X.901-X.904およびISO/IEC10746)は分散処理システムをEnterprise、Information、Computational、Engineering、Technologyの5つの観点から記述する枠組みで(表3)、近年の医療情報標準開発においても用いられている。

表3 RM-ODP の5つの観点

RM-ODPの観点	概要
Enterprise	システムの目的、スコープ、ポリシーに焦点をあてる。ビジネス要件と、それをどう満たすかを説明する。
Information	情報の意味と、それに対して行われる情報の処理に焦点をあてる。
Computational	インタラクトするオブジェクトに機能的に分割して分散を可能にするため、システムが提供する機能とその分割を説明する。
Engineering	オブジェクト間の分散インタラクションを支援するのに必要なシステムのメカニズムと機能に焦点をあてる。
Technology	システム分散を支援するテクノロジーの選択に焦点をあてる。処理、機能、情報の提示を提供するためのテクノロジーを説明する。

HL7 V3データタイプR1では抽象型と実装技術仕様の二つのレベルでデータタイプが規定されていた(図1)。RM-ODPに照らし合わせると抽象型は「Information View」に、実装技術仕様は「Engineering View」に対応しており、「Computational View」(実装可能であるが、技術独立の観点)がなかった。これに対しデータタイプR2では「Computational View」に対応する観点が導入された。

2.6 HL7 V3データタイプとISO 21090

医療におけるデータタイプの国際規格としてISO 21090「Health informatics--Harmonized data types for information interchange」が2011年2月に発行された。同規格は汎用的データタイプの規格であるISO/IEC 11404(General-Purpose Datatypes)の用語、記号法、データタイプを用いて、医療におけるデータタイプを定めたもので、11404のデータタイプ規格の拡張となっている。ISO 21090ではプラットフォームに依存しないモデルとしてUML V2が用いられており、XMLによる表現も定めている。UML V2へのマッピングをもつどのような技術でも実装可能である。

ISO 21090はCEN、ISO、HL7で長年にわたり議論されてきたデータタイプ標準を国際ハーモナイゼーションのための努力により纏めたもので、そのベースにはHL7 V3、ISO/IEC 11404、CEN/TS 14796、ISO 13606(Electronic health record communication)、過去のISOにおけるデータタイプに関する各作業がある。ISO 21090は、医療情報システム内のデザインに実用的で有用な規格ともなり得るが、主として複数の医療情報システム間でのコミュニケーションを支援する外部インターフェースやメッセージを定義する場合に利用されることが意図されている。

D. 考察

2009年4月～9月の間、ISOのDIS投票が行われ、日本をはじめ各国から多数のコメントが寄せられた。その結果、規格原案の比較的大きな修正がなされ、改訂後に再度のDIS投票が行われることとなった(2010年8月～9月)。そこで、本年度の研究ではISO ICSR DIS第2版を対象として、検証を行った。

DIS第1版ではPart 1にあり、Part 2には存在しないクラスを参照インスタンスで使用していた問題があったが、第2版の参照インスタンスでは改善されており、HL7へのフィードバックの成果と考えられた。しかし働きかけたものの変更されていない点もあり、ICSRだけに使われるモデルではないため容易には変更できない難しさも判明した。

模擬症例を用いて検証する上でエンドユーザレベルではなく、作成ツールにおいて対応すべき留意点が見出された。HL7 V3に精通しているベンダーは限られており、またICSRの特殊な要件があるため、要件定義をICH ICSR実装ガイドに明記し、ICSR作成ツール開発ベンダーへの情報提供に留意する必要がある。

テストでは模擬症例のXMLインスタンスの検証でスキーマエラーは一切発生しなかった。しかし、スキーマでは緩いチェックしかなく、ICSR作成ルールに合致しているかどうかをチェックする方法が必要である。Schematronの利用なども議論されているが、実装時の適合性を検証する方法により制約の相違も生じ得る。国際的レベルで安全性報告の互換性を担保するには、規格が各地域に導入される際の実装方法について密な情報交換が必須である。

HL7 V3規格の重要な要素としてデータタイプがある。データタイプは各標準開発団体でそれぞれ標準化を進めてきているが、困難なテーマである。国際ハーモナイゼーションとして長年にわたり議論が重ねられ、その結果

としてHL7、CEN、ISOのジョイントの成果物としてISO 21090が発行された。HL7 V3データタイプR1はHL7の外から多くの要望を得て、R2に改訂されているが、ISO規格との調整も並行して進められた。HL7 V3のデータタイプR1では抽象データタイプと実装仕様技術データタイプの定義があるが、R2では、これに加えてRM-ODPのcomputational viewに相当する観点加わり、概念と実装、それを繋ぐ仕様が整備された。データタイプR2では、R1における問題点が改良されており、実装時の容易性が指摘されている。データタイプは医療情報規格の基盤であり、改良されたデータタイプに基づいた規格は、より適確にビジネス要件を反映できると考えられる。他方、HL7/ISO ICSRはデータタイプR1に基づいている。ICSRに限らずデータタイプを変更する場合の既存の規格の実装仕様への影響は大きいと考えられる。ICSRについては将来的に改訂を要するとしてもタイミングをはかる必要がある。

E. 結論

HL7/ISOのICSR DIS第2版について、問題点がないか検証するとともに、実際に20種類の模擬症例を用いてテストを実施した。ICSRの確認応答(ACK)のメッセージおよびBatch Wrapperの仕様案がICHより出されたことから、これらについても運用上で問題がないか検討した。その結果、HL7/ISOのICSR DIS第2版にはDIS第1版に比べて一部改善がみられたが、依然として対応に苦慮する事項があった。模擬症例の検証では20症例全てにおいてスキーマエラーは生じなかったが、深刻ではないものの15個の課題が見出された。確認応答(ACK)/Batch Wrapperの検証結果では7項目の課題がみられたが、ICH ICSRの実装ガイド(IG)などに反映していくこととされた。

医療情報の標準化においては多様な領域に別添4

わたる共通性を保障するため様々な角度から努力がなされており、その一環としてデータタイプの標準化がある。ISO、CEN、HL7の間で長年にわたり国際協調の努力がなされ、結果として医療分野のデータタイプ標準ISO 21090が2011年2月に発行された。この活動と密に関係してHL7ではデータタイプR1からR2への改訂がなされた。改良されたデータタイプは、より適確にビジネス要件を規格に反映できると考えられるが、規格開発最終段階においてはデータタイプ規格自体の改訂は影響が大きい。ICSRについては将来的に改訂を要するとしてもタイミングをはかる必要がある。

本研究の最終年度である次年度には、HL7/ISOからICSRのFDISおよび最終的なInternational Standard (IS)の発表が予定されていることから、その再検証を行うとともに、テストの規模を大きくして、実際にシステム導入に向けた検討も進めていく予定である。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

- [1] 豊田建、岡田美保子、稲岡則子、篠田英範、高坂定、丹治夏樹: 保健医療情報の国際標準と日本の対応、医療情報学 30 (suppl)、70-71、2010
- [2] Daisuke Koide, Mihoko Okada, Gou Masuda, Yukinori Konishi: Feasibility Testing of the New Individual Case Safety Report (ICSR) in Japan. The 16th JSPE and 5th ACPE joint meeting. p48, 2010.

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22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電子的実装に関する研究

研究分担者 小出 大介 東京大学 特任准教授

研究要旨

本研究は、HL7/ISOによる電子的個別症例安全性報告(ICSR)の第2版仕様草案(DIS)に問題点がないか検証するとともに実際に模擬症例を用いてテストし、その上ICSRの確認応答(ACK)メッセージと伝送の際の封筒の役割をするBatch Wrapperの仕様案についても運用上、問題がないか検証することを目的として実施した。

その結果、HL7/ISOのICSR第2版DISについて、Part 2モデル上にあるResearchStudyのクラスを使用されるなど改善がみられたが、依然、組織の階層構造について変更はなく、国名表記でコード型ではない項目があるなど対応に苦慮する事項があった。また模擬症例を検証する前提として、XMLスキーマ上の必須要素やSXPR_TS型への対応などを作成ツールにおいて事前に組み込んでおいたことから、20症例全てにおいてスキーマエラーは生じなかった。しかし1) M項目の未マッピング、2) given nameと middle nameの非区分、3) 「privacy」や「unknown」の表現方法の明確化、4) 機関名の表現方法が不統一、5) 組織、部門の階層表現が逆転、6) 「unknown」および「Not applicable」の表記の不統一、7) 検査日の表現方法の厳密化、8) 検査値の表現方法の改善点、9) 検査値の区間値表現方法の不統一、10) 同一のマッピングである問題、11) 投与タイミングの表現方法の問題、12) 投与経路の妥当な表現方法、13) Trimesterの複雑な表現方法、14) 因果関係マトリクスの記事方法の問題、15) 新医薬品等の区分(J.6)と一般用医薬品のリスク区分(J.7)の表現方法の問題の15項目におよぶ課題が見出された。これらは深刻な問題ではないことから、参照インスタンスのアップデートやICHのICSRの実装ガイド(IG)にて対応することとなった。

加えて確認応答(ACK)/Batch Wrapperの検証結果では、1) A.1.3、A.1.4 のマッピングに関する問題、2) AcknowledgementDetailの不適切な使用、3) M.1.2の不適切なマッピング、4) バッチインタラクションとの対応関係の問題、5) B.1.1の不適切なマッピング、6) 応答メッセージの種類の問題、7) 確認応答(ACK)の参照インスタンスの問題の7項目の課題が明らかとなった。これらも対応策について考察し、ICHのICSRの実装ガイド(IG)などに反映していくこととされた。

次年度にはHL7/ISOから最終版のICSRが発表されることになっており、さらに検証を継続するとともに、テストの規模を大きくして、実際にシステム導入に向けた検討も進めていく。

キーワード：ICH、HL7、ISO、safety report、standard

A. 研究目的

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) において2000年にまとめられた電子的個別症例安全性報告 (ICSR: Individual Case Safety Report) の仕様に基づいて、2003年の10月から日本国内では製薬企業から国への医薬品に関する電子的ICSRが実装されている。しかしこの電子的ICSRの仕様については、現在ISO (International Organization for Standardization), HL7 (Health Level Seven), ICH において改訂版が議論されている。これはICHの要件を踏まえて、保健医療情報分野の標準化団体(SDO: Standards Development Organization)であるHL7がICSRの仕様を作成し、HL7およびISOで標準として承認できるか投票によって審議している。

本研究班の分担研究では、昨年度において国内で導入されているICH版のICSRをベースに、現在ISOとHL7版で審議されているHL7のVersion 3の技術を用いたICSRの仕様案であるDIS (Draft International Standard) に関して、技術上や運用上の問題について調査し、対応についても検討した。そして改善点については、ISOおよびHL7の方へ伝えた。これらの改善点については、ISOやHL7に参加している各国からも寄せられたことから、ISOおよびHL7において異例ではあるが再度2回目のDIS投票を今年度実施することになった。

そこで本研究班の分担研究として、今年度はHL7/ISOの2回目のDIS投票にかけられるICSRについて、さらに問題点がないか検証するとともに、実際に模擬症例を用いてテストを実施することとした。その上、確実な伝送にはメッセージを受け取ったという確認応答(ACK: Acknowledgment)が必要であり、HL7 Version 3の技術を用いたICSRの確認応答(ACK)のメッセージ仕様案がICHから出されたことから、この確認応答の仕様についても運用上、問題がないか検証することを目的として実施した。

B. 研究方法

1. ICHのICSRに関する資料の取得

ICHのICSRに関する資料は、平成22年7月26日から8月12日までFeasibility Testingを実施するため下記のサイトに公開された (<http://estri.ich.org/new-icsr/index.htm>) このサイトからシステム導入の際の実装ガイドであるICH ICSR Draft Implementation Guide(IG) v2.47がPDF版(1.86MB)として入手可能である。閲覧するためには事前にAdobe Reader (無償)などのソフトウェア(<http://www.adobe.com/jp/products/reader/>)が必要となる。このICHのICSR Draft IGには確認応答(ACK)および電子的送付の際に封筒の役割をするBatch Wrapperの仕様に関する情報も含まれるので、その妥当性の検証も行う。

2. HL7/ISOのICSRに関する資料の取得

HL7/ISOにおけるICSRの2回目のDIS(第2版DIS)投票は、2010年の8月から9月にかけて実施されたため、ICSRのDISドキュメントはHL7サイト (<http://www.hl7.org>) にあるSeptember 2010 Ballot Cycleから入手可能である。ICSRは2種類あり、医薬品のみならず医療機器や補助食品や化粧品、さらに動物用医薬品による個別症例安全性報告をするためのPart 1とヒト用の医薬品に特化した個別症例安全性報告をするためのPart 2とある。

- JIC Health Informatics - Pharmacovigilance - Individual Case Safety Report, Part 1: the framework for adverse event reporting (24.53 MB)
- JIC Health Informatics - Pharmacovigilance - Individual Case Safety Report, Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (24.24 MB)

なおファイルは、zip形式で圧縮されており、通常のWindows 7やVistaやXPおよびMacOS X以降では付属ツールで解凍できるが、それら以外の環境では、+Lhacaなどの解凍ツール(無償)が必要となる

(http://www.forest.impress.co.jp/lib/arc/archive/archiver/plu_slhaca.html)。圧縮ファイルを解凍すると、「ISO-TC215-WG6_N0021_N10-012_prEN_ISO_27953-1_ICSR_2nd_DIS」や「ISO-TC215-WG6_N0022_N10-013_prEN_ISO_27953-2_ICSR_2nd_DIS」というディレクトリーができ、その中にある「cover.htm」をダブルクリックして、ウェブブラウザなどでみることになる。したがって各種OSに応じたFirefox(無償)などのウェブブラウザが事前に必要となる(<http://mozilla.jp/firefox/all>)。

さらにISO版のICSRはHL7のメッセージングのバージョン3 (HL7 V3)に基づいて作成されていることから、HL7 Version 3 Normative Edition 2008も必要となり、HL7のサイトから入手する。

3. 模擬症例による検証

模擬症例は、平成18年度の厚生労働科学研究「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、平成18～20年度)において日本製薬工業協会の協力を得て作成した模擬症例をもとに、さらに独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (<http://www.pmda.go.jp>) で公開されている症例なども参考に様々な事例を考慮して以下の20例を作成した。なお患者名や医薬品名は全く架空のものである。参考までに症例15～症例16のXMLインスタンスを別添資料1に載せる。

症例1：死亡、剖検あり

症例2：死亡、剖検なし

症例3：文献からの報告

症例4：試験からの報告

症例5：検査値がテキスト、検査結果基準値あり、
副作用発現日に時間まであり

症例6：年齢をage group に変更、検査値に「以上」あり、過去の治療歴に継続あり

症例7：過去の副作用歴あり、医薬品に対してとられた措置バリエーション

症例8：過去の治療歴に開始、終了、継続あり

症例9：過去の治療歴に開始、終了、継続あり

症例10：医薬品の投与機関が開始(年)、終了(年)、
期間(日)あり

症例11：医薬品の投与期間が期間(日)のみ

症例12：医薬品の投与期間が期間(年)のみ

症例13：医薬品の投与期間が頓用(as necessary)、
検査のコメント

症例14：医薬品の投与間隔は週1回、投与時間は1回
2時間、文献の添付あり、検査値にマイナスの値あり

症例15：親-子症例に関する親の報告で既往歴及び医薬品仕様歴あり

症例16：症例15について、子の報告として作成

症例17：再投与の結果、有害事象が再発した症例

症例18：臨床試験中の有害事象で、開鍵前の報告

症例19：臨床試験中の有害事象で、開鍵後にプラセボだった追加報告

症例20：臨床試験中の有害事象で、事象の発現日・
終了日・期間を全て入力

模擬症例をKIS.Inc.に委託して作成されたツールによりXMLに変換し、XMLスキーマの検証、マッピング仕様の検証、ICH ICSR Draft IGとそこに含まれるサンプルインスタンスとの比較を実施した。また作成されたXMLのインスタンスの検証にパーサーとして製品であるAltova社「XMLSpy Version 2006 rel.3 sp2」を用いた。

上記のツールに加え、検証作業においてもKIS.Inc.には協力をいただいたので、ここに感謝の意を表する。

(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、また模擬症例は架空の症例であり、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. HL7/ISO の ICSR 第 2 版 DIS の問題について

HL7/ISOのICSRの第1版ではPart 1にしか存在しないCMETのA_ResearchStudyEnrollmentを参照インスタンスで使用していたが、第2版の参照インスタンスではPart 2モデル上にあるResearchStudyのクラスを使用されるなど改善がみられた。しかし以下の問題点もみられた。

1) 組織の階層構造について

HL7/ISOのICSR 第1版DISにもみられたことではあるが、R-MIM中で、組織であるOrganizationのEntityに対する階層構造を表すRoleClassのコードとして、「ASSIGNED」が使用されていて、第2版でも同様のままであった。これに対しては、同じRoleClassコードの中で、部分関係を表す「PART」を使用した方が良いと提案したのであるが、必ずしも部分関係にならないこともあるとのことで、「ASSIGNED」のままとなった。

2) 国名表記でコード型ではない項目がある

HL7/ISOのICSR第1版DISのR-MIM (R_Product) では、B.4.k.2.4のIdentification of the Country Where the Drug Was Obtained はPlaceクラスのEntityCodeを使って、コード型項目として国コードを表現していた。しかしCMETが、Common Product Model (CPM) に変更された結果、ProductEventの発生場所である国コードを、Place (Entity) クラスのEntityCodeとして記述することができなくなり、住所の国名として記述するように変更された。A.2.r.1.3のCountry (Reporter country code)やA.3.4eのSender's Country Codeなど、国名(コード)を表す他の項目は、全てコード型で国名コードを記述することができるため、B.4.k.2.4のみマッピング仕様が統一していないことが明らかとなった。この問題については、HL7国際ワーキンググループ会議においても議論したが、CPM CMETはICSRメッセージだけでなく、他のドメインでも使用されるため、それらのグループの要求を受け、この仕様とせざるをえないとのことであった。

2. 模擬症例を用いた検証結果

2.1. 検証における注意点

作成した全20症例のXMLインスタンスについて、パーサーであるXML Spyを用いて検証を行った結果、全てのインスタンスについて、エラーは発生しなかった。しかしスキーマのエラーを防ぐため、次の2点について注意する必要があることが判明し、利用したテストツールでは予め以下の点について対応した後に検証を行った。

1) XMLスキーマ上の必須要素

ICHのICSRでは必須ではない項目が、HL7のR-MIM上、すなわち、XMLスキーマ上での制約のために必須要素となっているものがある。この場合、空要素の出力や、nullFlavorの使用が必要となる。そのような対応が必要となる項目が幾つかある。これらには大きく分けて「共通必須項目(属性)」と「HL7必須項目」とある。まず「共通必須項目(属性)」は、各要素について共通で必須となるXML属性である。これらは、R-MIM内の各クラスで、以下に示すクラスを親クラスに持つクラスは、特定の属性で適切なコード指定が必須となる。なおこれらの項目はnullFlavorを使用することはできない。

- ActクラスのclassCode属性でActClassコード
- ActクラスのmoodCode属性でActMoodコード
- RoleクラスのclassCode属性でRoleClassコード
- EntityクラスのclassCode属性でEntityClassコード
- EntityクラスのdeterminerCode属性でEntityDeterminerコード
- ActRelationshipクラスのtypeCode属性でActRelationshipTypeコード
- ParticipationクラスのtypeCode属性でParticipationTypeコード

一方、「HL7必須項目」は、HL7メッセージとして必須項目と指定されている項目であり、量も多いことから別添資料2に示す。これらは、メッセージインスタンスを作成した時に、必ず出現しなければならないわけではなく、「項目(直接)」または「項目(間接)」に指定されたICHのICSRの項目がメッ

ページ中に出現する場合に、必ず出現しなければならないということである。そして別添資料2にある「項目（直接）」は、これら必須項目に、ICHのICSRの項目が直接マッピングされる場合であり、「項目（間接）」は、指定されたICHのICSRの項目が出現する場合に、当該項目が必須となる場合である。

2) SXPR_TS型への対応

HL7データ型のXMLスキーマの定義において、SXPR_TS型の要素は、2つ以上のcomp要素を子要素としてとることになっている。HL7/ISOのICSR第2版DISにおいて、B.4.k.4.r.4のNumber of Units in the IntervalとB.4.k.4.r.5のDefinition of the Time Interval Unitが、effectiveTimeの子要素の1つのcomp要素にマッピングされ、さらにB.4.k.4.r.6のDate and Time of Start of DrugとB.4.k.4.r.7のDate and Time of Last Administration、B.4.k.4.r.8aのDuration of Drug Administration (number)とB.4.k.4.r.8bのDuration of Drug Administration (unit)が、それぞれcomp要素にマッピングされている。したがってこれらの3つのcomp要素のうち、どれかひとつのcomp要素にのみ項目値が存在し、他のcomp要素が出現しない場合には、SXPR_TS型の要素の子要素としてcomp要素が1つしか存在しないことになり、スキーマの検証においてエラーとなってしまふ。

この問題はHL7/ISOのICSR第1版DISにおいても指摘されたことであり、回避するために要素のデータ型の置き換えをしなければならない。例えばSXPR_TS型の要素を、PIVL_TS型の要素に置き換えることで、スキーマのエラーを回避できる。そしてもしeffectiveTime要素の子要素として、comp要素が1つも出現しない場合には、effectiveTimeのnullFlavor属性を使用するというようにするわけである。しかしこの置き換えは仕様としては単純ではないため注意を要することになる。

2.2. 模擬症例のXMLインスタンスの検証結果

ICHのICSR Draft IGおよびそこに含まれる参照XMLインスタンスとHL7/ISOのICSR第2版における

モデルやマッピングをもとに、模擬症例から作成されたXMLインスタンスを比較した結果、以下の15点の課題が見出された。

1) M項目 (M1.1～M1.7) の未マッピング

ICHのICSR Draft IG内に含まれる参照XMLインスタンスに、M項目のマッピングが定義されていないために検証ができないという問題が発生した。特に、「M1.1 Message Type」については、HL7メッセージヘッダ上にマッピング可能な適切な項目がないため、メッセージ本体であるペイロード部に記述する案も考えられるが、その場合に確認応答であるACKメッセージのマッピングが通常メッセージのマッピングと異なるという問題が生じる。

2) given nameと middle nameの非区分 (A.2.r.1.1b、A.2.r.1.1c) (A.3.3cとA.3.3d)

A.2.r.1.1bのReporter Identifier (Reporter given name)および、A.2.r.1.1cのReporter Identifier (Reporter middle name)において、HL7のData Type Release 1では、given nameもmiddle nameもいずれもgiven要素に記載されるため、両者は明確に区別できない。そのため、given要素が2つ出現する場合は、1番目をA.2.r.1.1bのgiven nameとし、2番目をA.2.r.1.1cのmiddle nameとして扱うなど決まりが必要となる。また、given要素が1つしか出現しない場合は、A.2.r.1.1bのgiven nameとして扱うというようなことも決めなければならない。A.3.3cのSender's Given NameとA.3.3dのSender's Middle Nameも同様である。

3) 「privacy」や「unknown」の表現方法の明確化 (A.2.r.1.1b～A.2.r.1.d、A.2.r.1.2a～A.2.r.2.g) (B.1.1)

個人情報保護の観点から、報告内容に氏名など個人が特定できる情報を入れられない場合に、代わりにprivacyとして表記する方法として、「privacy」と直接入力する方法と、nullFlavor="MSK"として入力する方法と考えられた。また不明の場合も「unknown」と直接入力する方法と、nullFlavor="UNK"として入力する方法と考えられた。これらの点

に関して参照インスタンスにもICH ICSR Draft IGにも記述がなく不明であることがわかった。

4) 機関名の表現方法が不統一 (A.3.2)

A.3.2のSender's Organizationは、送信機関であり、名称である。しかしHL7/ISOのICSR 第2版DISでは、識別子としてid要素にマッピングされていた。すなわち名称という識別子でないものがidとしてマッピングされていた。ただしA.2.r.1.2aのReporter's Address and Telephone (Reporter organization)や、A.2.r.1.2bのReporter's Address and Telephone (Reporter department)は適切にname要素にマッピングされていた。

5) 組織、部門の階層表現が逆転 (A.3.3a)

組織と部門の階層を表現するA.2.r.1.2aのReporter's Address and Telephone (Reporter organization)とA.2.r.1.2bのReporter's Address and Telephone (Reporter department)は、A.3.3aのSender's Departmentの表現方法と階層関係が逆転していた。すなわちA.2.r.1.2a、A.2.r.1.2bでは、部門を表すrepresentedOrganizationの下位要素に組織を表すrepresentedOrganizationが適切に位置しているが、A.3.3aでは組織を表すrepresentedOrganization (空要素)の下位要素に、部門を表すrepresentedOrganizationが位置しており、階層が逆転して、不統一となっていた。

6) 「unknown」および「Not applicable」の表記の不統一 (B.1.5、B.1.10.6)

既出の3)とも関連して、直接入力するか、それともnullFlavor属性を用いるかということに加え、B.1.5のSexでは、性別を個人情報としてマスクする必要がある場合、「Not applicable」を設定値として用いることになっているが、B.1.10.6のSex of Parentでは、「Privacy」を設定値とするとなっており、統一した方法になっていなかった。

7) 検査日の表現方法の厳密化 (B.3.r.b)

スキーマエラーとはならないが、HL7/ISOのICSR 第2版DISでは、日付の記述方法として、時間間隔を

表現するIVL_TS型を使用することになっているが、ICHのICSR Draft IGでは時間間隔として記述するわけではなく特定の日時を表現するため、模擬症例のXMLインスタンスも特定の日として入力された。故にデータ型仕様に従うと、より正しくはSXCM_TS型を使用すべきであった。

8) 検査値の表現方法の改善点 (B.3.r.d)

検査値が1つの値で表現される場合でも、参照XMLインスタンスでは、常に区間値を表現するIVL_PQ型を使用していた。しかしqualifierを記述しない場合は、PQ型を使用すべきであった。

9) 検査値の区間値表現方法の不統一 (B.3.r.f)

検査値が区間値で表現される場合、現在のマッピング方法は明確なルールがないため、B.3.r.dのTest Result (Value and qualifier)ではなく、B.3.r.fのResult Unstructured Data (Free text)に記述式で入力したり、同一の検査項目が、B.3.r.eのUnitに入力されたりなどがあった。HL7のデータ型仕様では、区間値を表現するIVL_PQ型で表現可能で、統一的にB.3.r.eのUnitに入力できるものであった。

10) 同一のマッピングである問題(B.3.r.dとB.3.r.f)

B.3.r.dのTest Result (Value and Qualifier)と、B.3.r.fのResult Unstructured Data (Free text)とが、同一の要素にマッピングされていた。B.3.r.dは、IVL_PQ型(またはPQ型)、B.3.r.fはED型で表現されるため、データ型で判断することは可能であるが、明確に区別する上では、別々にマッピングするべきであった。

11) 投与タイミングの表現方法の問題 (B.4.k.4.r.5)

「As Necessary」、「Cyclic」、「Total」を記述する際に、B.4.k.4.r.5のDefinition of the Time Interval Unitの設定値として許容されているが、参照インスタンス(投与情報)では、B.4.k.4.r.10のDosage Textに記述されており、この場合B.4.k.4.r.5と、B.4.k.4.r.10の違いを記述できていなかった。

12) 投与経路の妥当な表現方法 (B.4.k.4.r.12.2a、