

201235047A

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

国際的整合性を踏まえた

医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究

平成24年度総括研究報告書

研究代表者 岡 田 美保子

平成25(2013)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

国際的整合性を踏まえた

医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 美保子

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に 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国際規格化に関する研究 小出 大介	9
-------------------------------	---

医薬品辞書のためのデータ項目及び基準に関する研究 佐井 君江	17
-----------------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	24
---------------------	----

I. 平成 24 年度総括研究報告

国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究

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。ICSRはICH専門家会議E2Bで策定された。国内では現在、ICHガイドラインに準拠した医薬品電子副作用報告が実施されており、製薬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。また、ICHでは医薬品製品情報の規制当局間における交換、安全性報告における医薬品情報の交換・共有を目的として、2003年より「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」とよばれるトピック(ICH専門家会議M5)の検討を開始し、活発な議論が行われている。一方、近年、ICHでは電子的交換のための仕様開発は国際的標準開発団体(Standard Development Organization: SDO)に委ね、SDOで開発された仕様をもとにICHの実装ガイド(Implementation Guide: IG)を策定するプロジェクトを進めている。このプロセスはSDOプロセスとよばれている。ICSRについては2011年11月にISO規格(International Standard: IS)として制定され、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準については、ISOではIdentification of Medicinal Product(IDMP)とよばれ、2012年11月、ISとして制定された。

これらの状況を踏まえつつ、国内で円滑に実施するために必要な課題等について検討・研究を行うことが必須である。ICSRに関しては、ICH E2B専門家会議にてIGの開発が進められ、2012年11月にStep 4に到達した。平成24年度の研究では、数々の課題を解決しつつ如何にICH Step 4とするかを検討した。またStep 4後の各国への実装に向けた準備を調査し、欧州や米国のそれぞれICSRの仕様に関わる独自要件についてまとめた。さらに、SDOプロセスの評価を行い利点や課題はそれぞれあるものの今後のICHにおけるSDOプロジェクトの参考となり、今後SDOプロセスが採択される際には、どのSDOが最適か初期段階で十分検討することが必要であるとの結論となった。医薬品辞書に関しては、平成24年度はStep 2を目指して議論が進められているICHでの活動状況等を調査し、日本が取り組むべき検討事項を整理した。M5の活動状況としては、2回のICH会合を通して、M5実装ガイド草案のレビュー、メッセージ伝送モデルやメンテナンス方式等について、引き続き議論が進められた。この議論を踏まえ、今後、M5の活動内容も見直される予定であるが、日本の課題としては、特にコスト・ベネフィットを考慮し、それに応じたシステム・メンテナンス構築を検討する必要がある。今後も各極のシステム開発状況を調査しつつ、日本が取り得る対策について検討を続ける必要があるものとする。

キーワード: ICH、実装ガイド、個別症例安全性報告、ICSR、医薬品辞書、IDMP、ISO、HL7

A. 研究目的

医薬品情報、安全性情報の交換に関する国際的なガイドラインとして、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）による「個別症例安全性報告(Individual Case Safety Reports: ICSR)」および「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」がある。

ICSRについては、1997年にICH E2B専門家会議によりデータ項目のガイドラインが出された。これはE2B(R1)とよばれる。続いて2001年、ICH電子的標準を担当するM2専門家会議とともに電子仕様が定められた(E2B(R2))。国内では、2003年10月からICH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。さらにICHでは2003年11月からE2B(R3)の検討が始まり、2005年5月にはE2B(R3)はStep 2とよばれる段階に達した。

また、ICHでは医薬品製品情報の規制当局間における交換、安全性報告における医薬品情報の交換・共有を目的として、2003年より「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」(ICH M5専門家会議)の検討が行われている。M5の導入により、規制当局間での副作用に関わる医薬品ならびに有効成分の特定などを迅速に行えるなど、ファーマコビジランスの強化・推進に役立つことが期待され、また、ICSRの項目として活用することとされている。

一方、近年、ICHでは電子仕様の開発は国際的標準開発団体(Standard Development Organization: SDO)に委ね、SDOで開発された規格に基づいてICHの実装ガイド(Implementation Guide: IG)を策定するプロジェクトに着手した。このパイロットとして、ICH E2BおよびM5のトピックが取り上げられた。ICSRに関しては、HL7で開発中であったICSR

規格草案をISO規格として制定する方向で進められ、2011年11月、ICSRのISO規格(International Standard: IS)が制定された。同規格の開発と並行して、ICHではE2B(R3) IGの開発が進められ、2012年11月にStep4に到達した。

M5の医薬品辞書については、2007年のSDOパイロット開始とともに当初のScopeを拡大した5種類の辞書規格、電子仕様規格ならびにメンテナンス方式等について検討を行うこととなった。ISOではIdentification of Medicinal Product(IDMP)というタイトルで規格開発が進められ、2012年11月にISO規格ISとして制定された。

本研究は、こうした状況を踏まえて、医薬品情報・安全性情報の交換に関する国際標準の国内導入に向けての課題を整理し、円滑な導入を支援することを目的として3年計画で実施する予定である(図1)。初年度の平成24年度は、ICSRに関しては課題を解決しつつ如何にICH IGをStep 4とするかを検討し、またStep 4到達後の欧州や米国の実装に向けてのICSR仕様に関わる独自要件について調査した。さらにSDOプロセスの評価を行い利点や課題を纏めることとした。

医薬品辞書に関しては、M5の実装に向けたスタンスや既存の枠組みの整備状況の違いなどから日米EU間で導入に対する環境・条件は大きく異なっており、日本においては活用可能な既存の仕組みや法規制等がなく、様々な課題に取り組む必要がある。そこで、本年度は主にICH M5の活動状況を調査し、国内導入を円滑に進める上での課題を明らかとしながら今後の取り組むべき検討事項を整理した。

また、ICH M2専門家会議におけるICH SDOプロセスに関わる活動を調査して纏め、経験を通じて得られた教訓をプロセスの改善に活かすための今後のあり方について検討した。

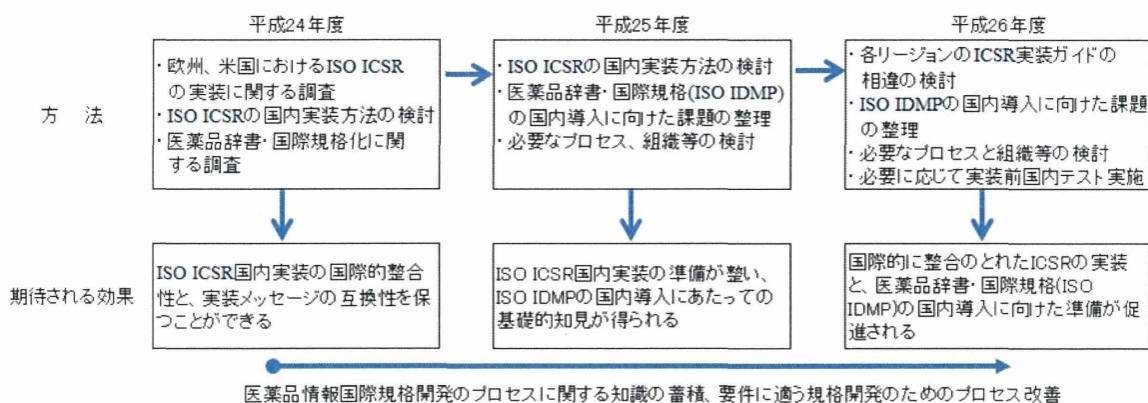


図1 研究目的・方法および期待される効果

(倫理面への配慮)

本研究においては実際の臨床情報、プライバシーに係る情報を用いることはなく、倫理上の問題が生じることはないが、倫理面には常に留意して研究を実施する。

B. 研究方法

1. 個別症例安全性報告(ICSR)

(1) ICH E2B(R3)の実装ガイドの課題検討

以下のICH E2B(R3)会議に出席し、資料の収集、討議への参加を行った。

- ・ ICH福岡会合(2012年6月2日～6月7日)
- ・ サンディエゴ会合(2012年11月10日～15日)
- ・ 国際電話会議

これに基づいて、主として以下を検討した。

- ・ ICH E2B(R3)の実装ガイドの構成およびメンテナンス
- ・ HL7 Common Product Model (CPM)のバージョン
- ・ HL7およびISOのコピーライト

(2) E2B (R3) におけるSDOプロセスの評価

E2B(R3)のメンバーにてブレイン・ストーミングの方法でSDOプロセスについて利点と課題をまとめた。

(3) 欧州・米国におけるICSRの仕様に関わる

独自要件

ICH E2B(R3)の欧州、米国のメンバーから情報提供を受けて調査・検討した。

2. 医薬品辞書

(1) ICH国際会合への出席

以下の国際会議に出席してM5の議論を調査し、M5の国内導入における課題を整理した。

- ・ ICH福岡会合(2012年6月2日～6月7日)
- ・ サンディエゴ会合(2012年11月10日～15日)

(2) サンディエゴ会合後

M5活動状況について調査し、今後の日本の検討課題について考察した。

3. SDOプロセス全般についての検討

ICH M2専門家会議の議論について以下の国際会議および電話会議を通じて調査し、SDOプロセス全般に関わる活動を整理した。

- ・ ICH福岡会合(2012年6月2日～6月7日)
- ・ サンディエゴ会合(2012年11月10日～15日)

また、以下の規格を参考とした。

- (1) ISO/HL7 27953-2:2011 Health informatics -- Individual case safety reports(ICSRs) in pharmacovigilance -- Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR (Part 2はヒト用医薬品に特化した個別症例安全性報告のための規格。Part 1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規格。)

- (2) ISO 11238:2012 Health informatics -- Identification of medicinal products -- Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on substances
- (3) ISO 11239:2012 Health informatics -- Identification of medicinal products -- Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging
- (4) ISO 11240:2012 Health informatics -- Identification of medicinal products -- Data elements and structures for the unique identification and exchange of units of measurement
- (5) ISO 11615:2012 Health informatics -- Identification of medicinal products -- Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated medicinal product information
- (6) ISO 11616:2012 Health informatics -- Identification of medicinal products -- Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated pharmaceutical product information

C. 研究結果

1. ICH E2B(R3)

1.1 E2B (R3) 実装ガイドにおける課題への対応策

ICH E2B(R3)実装ガイド(IG)は、2011年6月に Step 2に達し、その後パブリックコメントを経て2012年11月ICHサンディエゴ会議にて最終的な Step 4の段階に到達した。E2B(R3) IGでは、これ

までのE2B (R2) で大きくA項目(個別症例の識別管理項目)とB項目(症例に関する項目)とあった項目番号が以下のように一新された。

- ・C項目: 症例安全性報告の識別
- ・D項目: 患者特性
- ・E項目: 副作用/有害事象
- ・F項目: 患者の診断に関連する検査及び処置の結果
- ・G項目: 医薬品情報
- ・H項目: 症例概要及びその他の情報の記述
- ・N項目: ICSR伝送識別子(バッチおよびメッセージラッパー部分)

Common Product Model (CPM)についてリリース1.1とリリース2のいずれを用いるか検討した。E2B (R3) ではM5のIDのみ使用し、M5のメッセージは取り込まないこと、E2B(R3)および地域ごとのデータ項目はCPMリリース1.1で満たされることが確認され、E2B(R3) IGが参照しているISO/HL7 ICSRで用いられているリリース1.1を用いることとした。また、ICH IGをICHサイト上で公開するにあたってのHL7およびISOのコピーライトについてはICHにて検討され、問題ないことが確認されている。

1.2 E2B (R3) における SDO プロセスの評価

E2B(R3)におけるSDOパイロットについて検討した。ICSR規格はHL7 Version 3とよばれる規格に基づいている。HL7 Version 3は医療分野の様々な領域におけるメッセージを参照情報モデルという共通のモデルに基づいて作成するもので、ICSRについても他の医療分野と共通性あるメッセージとなった。またSDOで規格を開発することにより、ICHリージョン以外の世界の国、団体からも参加を得て国際的要件に合う規格が開発された。他方、規格開発をSDOに委ねることによる進捗管理等の困難、SDOにおける技術の理解が困難、人的・時間的リソースの増加などの課題がある。

1.3 欧州、米国における独自要件

欧州および米国からE2B(R3)の実装ガイドにある内容以外に欧州および米国のICSRの仕様に関

わる独自の地域要件について調べたところ、欧州では「G.k.9.i.2.r.1 評価の情報源、G.k.9.i.2.r.3 評価結果、G.k.10.r 医薬品に関するその他の情報」、米国においては「C.2.r 第一次情報源、D 患者特性、G.k.4.r 投与量及び関連情報」で、独自の地域要件がみられた。

2. 医薬品辞書

2.1 M5の概要と経緯

M5 では、下記の 5 つの辞書を作成する。

- ① Medicinal product identifier (MPID) (商品名に対応するID)
- ② Pharmaceutical product identifier (PhPID) (一般名に対応するID)
- ③ Substance ID (成分名に対応するID)
- ④ Dose form /Route of administration/unit of presentation /packaging (剤形、投与経路、表現単位、パッケージに対応するIDと controlled vocabulary (CV))
- ⑤ Unit of measurements (用量単位に対応するIDとCV)

M5の検討項目は、2003年の発足時は主に副作用報告に利用するための限定的なもので2007年2月にM5ガイドラインVer.5.1が作成された(電子仕様は定めていない)。一方、2007年からSDOパイロットが始まり、ISOでM5ガイドラインVer.5.1の項目や規格を拡張した5つの辞書規格(Identification of Medicinal Product: IDMP)を策定することとなった。5つのISO IDMP規格は2012年11月に国際規格(IS)として成立した。

ICH IGの各Module草案についてはサンディエゴ会合前にM5 EWGとM2 EWGによるレビューがなされたが、全般的な未完成度が指摘された。サンディエゴ会合ではコメントへの対応が協議されたが、未対応の箇所も残され、さらなるレビューの必要性が確認された。

2.2 メッセージ伝送モデル

福岡会合にて、米国 FDA からは MPID、PhPID、substance ID の伝送モデルとして HL7/SPL(CPM を含む)を、EMA では ISO/IDMP 用に開発した

HL7/IDMP モデル (IDMP CMET を含む) を利用する予定であり、双方は変換ツールを用いてデータ交換を行う意向が示された。しかし、国際調和の観点からは一つのモデルで統一するのが望ましく、両者の折衷案として HL7/SPL (SPL IDMP CMET を含む) が提案された。各リージョンで α テスト (紙面上での確認: HL7 のスキーマ、RMIM モデルのバリデーション、M5 IG の各項目とのマッピング等を行う) を行った結果、MPID と PhPID については HL7/SPL の使用の可能性があると確認された。しかし Substance や PhPID のアルゴリズムの検証は未完了であり、今後このモデルを活用する場合は検証が必要である。また、 β テストではビジネス面、技術面から確認する必要があるが、今後の M5 の方向性を踏まえて実施の可否が検討されると考えられる。

2.3 メンテナンス

福岡会合では、MPIDについては各規制当局が附番・管理を行うことが妥当ではないかとの議論があった。PhPIDについても項目がMPIDと重複すること、同じID (substance ID、力価、剤形) の組み合わせに対して一意のIDを附番することで複数の組織で附番・管理することも可能であり各規制当局が管理できるのではないかとの見解が示され、米国にてアルゴリズムの検討を行うこととなった。SubstanceについてはFDAから米国で運用している成分登録システムSRS (substance registration system)の利用が提案された。

サンディエゴ会合では米国、欧州の既存の組織やシステムの利用を中心に検討することとなった。コストについて、SRSのメンテナンス費用は米国が、EDQMの費用は欧州が負担する可能性も示唆された。この場合、M5の国内導入にかかるコストは国内で附番が必要なMPIDメンテナンスに係る費用 (インフラ及び人件費) と他の4つの辞書をメンテナンスするための費用 (インフラ) となることが明確となった。

2.4 成分のスコープ拡大について

2009年のICH M5ロンドン中間会合にて合意されたsubstanceのスコープは限定的 (化合物、生薬

製剤等) であり、血液製剤、ポリマー等はスコープ外とされたが、サンディエゴ会合においてsubstanceのスコープを拡大することの可能性について議論が行われたが、結論には至らなかった。

2.5 タイムライン

タイムラインについて、これまでの状況に鑑みて日本から現実的な提案を行ったが、欧州よりEUの新法令の施行(2016年7月)に合わせたタイムラインが強く求められ、日・米は欧州の主張を尊重する一方で、M5の方向性について改めて検討することで合意した。

3. SDOプロセス全般についての検討

ICH M2は、ICHにおける電子的標準を担当する専門家会議である。SDOプロセス導入前は、伝送メッセージの電子仕様の開発を担当していたが、SDOプロセス導入後は電子仕様の開発はSDOに委ね、SDOとの関係マネジメント、SDOプロセスに関わる各種ベストプラクティスの作成、ICH SDOプロジェクトおよび関連SDO規格のインバントリー作成等を担っている。SDOプロセスにより既にE2B(R3)のIGが制定され、またM5 EWG、M8 EWGでもSDOプロジェクトが進行中であることから、得られた知見を文書化して今後を活用できるようにするとともに、各EWGと協力してSDOプロセスの改善策を提案することとしている。SDOに関係する活動としては以下がある。

1) SDOプロセス関連文書の策定

- ・ SDOプロセスのワーキングプラクティス
- ・ ICH要件定義のベストプラクティス
- ・ ICH IG草案テストのベストプラクティス
- ・ ICH IGメンテナンス(開発中)
- ・ ICH IGのテンプレート(開発中)

2) SDO関係マネジメント

- ・ ICHとSDOの関係調整(リエゾン関係、agreement等)
- ・ ICH IGにおけるSDO規格のコピーライトの検討
- ・ SDOプロジェクト/関連規格のインバントリー

D. 考察

1. ICH E2B(R3)実装ガイド

ICH E2B(R3)のIGについては、メンテナンスの方針が決まり、必要性や役割も明確となったが、どのタイミングで実施するかは今後の状況をもとに判断していかなければならない。引き続きSDOの活動についてはフォローしていく必要がある。また今後SDOへ依頼する時は、どのSDOが最も適切であるかを初期の段階で十分検討する必要があると考えられる。

E2B(R3)について医薬品を特定する部分についてはM5と密接な関係はあるが、E2B(R3)ではM5のIDのみを使用し、メッセージそのものを取り込むのではないことから、CPMについてはリリース1.1のままで良いこととなった。さらにHL7の規格が無償で講読できることとなり、今後のICSRの普及の上で大きなアドバンテージとなったと考えられる。

ISO/HL7 ICSRを導入する上で、欧州においては地域要件として、自由記載欄に独自コードを設定することは、そのコードの内容を把握できれば国際的な情報交換で大きな問題にはならないと考えられる。しかし「G.k.10.r. 医薬品に関するその他の情報」におけるコードで7番以降の付番と内容において、違う意味との対応がされてコンフリクトしている点は、解決を図る必要がある。またICHはヒトに投与される医薬品に限定されるため、ISO/HL7 ICSRのPart 2を参照しているが、米国では医薬品のみならずワクチンや医療機器、サプリメントなどにも同じ様式を用いるため、ISO/HL7 ICSRのPart 1を用いている。現状においては、ワクチンによる安全性情報を如何に盛り込むかという点のみが明らかとなっているが、今後、モデルクラスにおいてバッティングが無いかなど検証する必要もあり、継続して検討を重ねる必要がある。

2. 医薬品辞書

2.1 予想される日本国内への影響

日本においてはM5に基づく医薬品辞書の構築は新規の事業である。現在、副作用報告で用いている医薬品コード(再審査コード又は経済課コード)が変更となることから、事前に国内の製薬業界に通知し、理解と協力を求めていく必要がある。また、欧米ではM5を市販後のみではなく、開発段階から利用することが予想されるが、日本も対象範囲を開発段階に拡大する場合には、当局および業界の関連部門にも影響が及ぶことから、事前に関連部門と協議しながら慎重に議論を進める必要がある。

2.2 国内における検討課題

国内におけるM5実装時の課題として、特にコスト面は重要である。メンテナンスプロセス、システム、管理組織の構築に係るコストや、翻訳や既存コード/用語との対応付けなども含め検討が必要となる。サンディエゴ会合の議論を踏まえた方向性でM5が進んだ場合、主要なコストとしては、MPIDのメンテナンスシステムにかかるコスト、また既存の欧米のメンテナンスシステムを活用するためのインフラ整備にかかるコストが必要であることが明確となった。費用を、行政当局及び企業側と協力しながらどのように負担していくかが、今後の重要な課題となると考えられる。また併せて、各辞書の利活用法なども検討し、コストとベネフィットとのバランスも考察する必要があるものとする。

EUの法施行に合わせたスケジュールでの作業では多数の重要課題が残されており、リソースを強化した上で、非常に綿密な議論が必要となることが予想される。

2.3 M5活動方針に関する議論

サンディエゴ会合での合意を踏まえ、EUが示したスケジュールでの実行可能性を含め、今後のM5のあり方について日本国内で検討が行われた。その結果、日本当局としてはM5の解散を提案することとし、この意向を示したレターが、日本規制当局の運営委員会よりICH事務局宛に送

付された(2012年12月14日付)。その主な理由としては、①M5の実装に係るコスト/ベネフィットバランスが悪いこと、②サンディエゴ会合でEUから提示されたタイムラインでは検討時間が不十分で、非常に未熟なIGを公表することとなる懸念があることである。本レターを受けて、三極で改めて医薬品辞書の必要性や期待すべき成果、当該成果を得るために検討が必要な事項は何か、といった点について議論がなされている。

今後の議論にもよるが、そもそもM5が立ち上がった主旨は、ICSRでの活用であったことから、E2B EWGにおいて医薬品辞書のあり方等が議論されることが予想される。今後も国内の影響も考慮した慎重な議論を続ける必要がある。

3. SDOプロセス関係

SDOプロセスを通じて作成されるICH IGのメンテナンスは、改訂に関わる要素・要因が多様であり、複雑なものとなっている。メンテナンス文書を現在、ICH M2にて開発中であるが、文書策定後も組織立てを含め、メンテナンスをいかにマネジメントしていくかが大きな課題となっている。

E. 結論

E2B (R3) のIGは、2011年11月にStep 4に到達した。その際に課題となっていたCPMのリリースバージョンについては、ISO/HL7 ICSRと同じく1.1とすることにした。ISO/HL7のコピーライトについては特に問題のないことが確認されている。E2B (R3) のIWGについては、その必要性と役割が明確にされ、設立されることとなった。SDOプロセスの評価としては利点や課題はそれぞれあるものの、今後またSDOプロセスが採択される際には、どのSDOが最適か初期段階で十分検討することが必要であるとの結論に達した。欧州や米国のICSRの仕様に関わる独自要

件についてまとめた結果、欧州でコードがコンフリクトしている点は実装前に開発を図る必要があると示唆された。また米国は現状ではワクチンによる安全性情報を如何に盛り込むかという点のみが明らかとされた。

M5の導入は国際的な医薬品情報交換、ファーマコビジランス推進において有用な役割を果たすものとの期待から、日本でも検討してきたが、SDOプロセスの導入に伴い、内容の複雑化や、活動主旨に対する各極の考え方の違いなどが生じており、作業遅延やコスト問題等の課題も発生してきた。サンディエゴ会合を踏まえて、M5の活動自体が見直されることとなり、今後の方針に関する議論は次年度にかけて続けられることとなったが、何れの結論の場合も日本が今後もファーマコビジランスの推進において国内および国際的にも責任を果たしていく限り、特にコスト・ベネフィットを考慮しながらも、それに応じたシステムとメンテナンス方式を検討していく必要がある。このため、今後も各極のシステム開発状況について情報収集を続け、国際的な医薬品情報の交換や安全対策への応用が可能となるシステムについて、検討を継続していく予定である。

ICHのSDOパイロットに関しては、得られた経験・知見が蓄積され、ベストプラクティスとして整理されつつあり、SDOプロセスの見直し、改善に反映させることとされている。実装ガイドのメンテナンスに関わる詳細な文

書が開発されているが、国際規格に基づいた実装ガイドの各地域における継続的な実運用を維持する上で、メンテナンスの精緻な検討が必要不可欠である。

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、木村通男: 治験、臨床研究、製造販売後調査・試験のIT化のこれから. 医療情報学32(Suppl.): 112-113. 2012.
- [2] 小出大介: 電子的副作用報告に関するICH国際仕様標準の検証. 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム: p109. 2013.
- [3] 岡田美保子, 長谷川英重, 稲岡則子, 木村通男, 茗原秀幸: ISO TC215各ワーキンググループの活動, 医療情報学 32 (suppl): 194-197. 2012.

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24年度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）
「国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究」
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

医薬品の安全性情報であるICSR (Individual Case Safety Report)を国際的に迅速に交換するための規格化がICHにおいて2003年11月に再開され、その後2006年10月にSDOプロセスとしてISO/HL7を巻き込み、2011年11月にISO/HL7においてICSRが国際規格として成立した。これを受けてICHのE2Bでは実装ガイドも数々の課題を解決しつつ如何にStep4とするか、またStep4後の各国への実装に向けた準備をどうするか課題があり、本研究では、その国際規格化に向けた課題解決およびSDOプロセスの評価を目的に実施された。

そこで対面および国際電話会議を経て、ICH E2B(R3)としての一連のドキュメントの取りまとめと再付番化による整理、そしてそのメンテナンスについて取り決めて2012年11月にStep4に到達した。その際に課題としてあがっていたCPMのリリースバージョンについては、ISO/HL7のICSR規格と同じく1.1とすることにした。さらにISO/HL7のコピーライトについてもそれぞれのSDOから時間はかかったもののICHの実装ガイドにコピーライト宣言を加える現行の方法で問題のないことの下承を得て、加えてHL7については一連の標準の知的財産として誰でもフリーで読むことができるとの方針が出された。またE2B (R3) のIWGについては、その必要性和役割が明確にされたがコンセプトペーパーについて最終確定していないため、インフォーマルでの設立となった。

SDOプロセスの評価としては、利点や課題はそれぞれあるものの、同様にSDOプロセスを選択しているICHのM5やM8にも参考にもなり、今後SDOプロセスが採択される際には、どのSDOが最適か初期段階で十分検討することが必要であるとの結論となった。

また欧州や米国のそれぞれICSRの仕様に関わる独自要件についてもまとめた結果、欧州で自由記載欄に独自にコードを設定している点は大きな問題はないが、コードがコンフリクトしている点は実装前に解決を図る必要があると考えられた。また米国はICH E2B(R3)が参照するISO/HL7のICSR規格のPart2より広いスコープとしてワクチンによる安全性情報を如何に盛り込むかという点のみが明らかとなっている。今後、モデルをもとに検証すること等が必要と考えられた

キーワード：ICH、ISO、HL7、ICSR、Standard

A. 研究目的

医薬品は国際的にも流通するため、その安全性情報についても国際間で迅速にやりとりされることが求められる。そのためには電子的に交換することが有効であり、それを可能にするためには国際的に合意された標準規格に則って実施される必要がある。

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) では、E2Bのグループによって個別症例安全性報告(ICSR: Individual Case Safety Report)を伝送するためのデータ項目の標準について1997年に一度Step4という国際標準に到達し(E2B(R1))、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準を制定するM2グループと電子的仕様をまとめた2001年に再度Step4となった(E2B(R2))。日本国内では2003年10月にICSRの企業から国への電子的報告が開始されたが、同時期に欧州からのE2Bのトピックとしての再開要請があり、2003年11月からE2B (R3) の検討が始まった。

その後2005年5月にE2B (R3) は暫定標準であるStep2となり、さらに電子化について議論されるにあたり、米国より国の方針として医療情報分野の標準化団体Standard Development Organization (SDO)であるHealth Level Seven (HL7)を利用する必要があるとの意見、欧州よりEuropean Committee for Standardization (CEN)を利用する必要がある、International Standard Organization (ISO)とHL7とCENがJoint InitiativeというこれらSDOのいずれかにて標準となったものは迅速に標準と認め、相互に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という提携が結ばれていたことから、このJoint Initiativeの事業として試行的に (パイロットとして) ICSRの電子化を委託するSDOプロセスを採択することがICHにおいて2006年10月に承認された。

SDOプロセスにおいては、既にHL7がICSRの電子的仕様に取り組んでいたことから、HL7によるICSRをISOへ持ち込むこととなった。そして2011年6月に

ICH にてこれまでのE2B (R3) ドキュメントと電子化仕様を統合する形で再度暫定標準規格であるStep2に到達し、また2011年11月にICSR規格はISOにて国際標準International Standard (IS) となった。

本2012年度としては、このE2B (R3) を如何にICHとしてStep4に到達させるか、そしてStep4以降の各国への実装に向けた準備をどうするかが課題であり、本分担研究としては、その国際規格化に向けた課題解決に取り組むこと、およびSDOプロセスを経たことからその評価を目的に実施された。

B. 研究方法

1. ICH E2B (R3) の資料の収集と議論への参加について

以下の会議に参加し、資料はメール等でE2B (R3) およびM2のメンバーから入手した。

1) 対面会議としては以下の会合

ICH 福岡会合 2012年6月2日～7日

ICH サンディエゴ会議 2012年11月10日～15日

2) 国際電話会議

2012年4月4日、4月11日、4月25日、5月9日、5月23日、6月12日、6月19日、6月26日、7月3日、8月7日、8月30日、9月7日、9月11日、9月18日、9月25日、10月2日、10月16日、10月30日、11月6日

2013年1月30日、2月12日

2. E2B (R3) における課題への対応策について

方法1のICH E2B(R3)の会議において明らかとなった以下の課題について、根拠を示しながら対応策を決定した。

1) ICH E2B(R3)のICSR実装ガイドの構成およびメンテナンスについて

ICHのE2B(R3)としての最終規格であるStep4に含めるドキュメントおよびそれらの今後のメンテナンスについて、公表形式、SDOが管理するもの、ICH内で管理するもの、そしてステアリング・コミッティー(SC)

の認否等の区分けに従い整理した。

2) Common Product Model (CPM)のバージョンについて

HL7ではモデルの汎用性のために様々なドメインで共通して用いる要素があり、医薬品や医療機器等の製品に関して共通するモデルとしてCPMがある。ISOおよびHL7のICSR規格ではリリース1.1を用いているが、CPMの最新版は2となっている。ICHの医薬品辞書について審議しているM5ではCPMのリリース2を用いていることから、E2B(R3)としてはいずれを用いるのが良いか検討した。

3) HL7およびISOに対するコピーライトと知的財産の問題

E2B (R3) の実装ガイド等にISOおよびHL7規格を参照する記述があるため、ICHの法律家から懸念が表明された。そこでその対応につき協議し、ISOおよびHL7側へコンタクトをとることとなった。

4) E2B (R3) のImplementation Working Group (IWG)の必要性と役割について

ICHとしてE2B (R3) が最終的な標準規格となったStep4以降について、IWGを設立するか否かを含め、その必要性と役割について議論した。

3. E2B (R3) におけるSDOプロセスの評価

ICHにおいてパイロットとして初のSDOプロセスを採択したE2B (R3) であり、その標準規格化であるStep4にも最初に到達したことから、SDOプロセスを振り返ってE2B(R3)のメンバーにてブレイン・ストーミングの方法でSDOプロセスについて利点と課題をまとめた。

4. 欧州、米国におけるICSRの仕様に関わる独自要件について

ICHのICSRであるE2B(R3)の仕様に加えて、欧州、米国が独自に地域要件としている事項について、ICH E2B(R3)のそれぞれ欧州および米国のメンバーから提供を受けて、オリジナルのISO/HL7 ICSRおよびICH E2(R3)のICSRとの相違について、世界的に真に国際規格となる上で問題がないか調べる。

(倫理面への配慮)

本研究は個別症例安全性報告の電子的仕様を検討するものであり、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これまでも、また今後もない。

C. 研究結果

1. ICH E2B(R3)の会合について

2011年6月のICH シンシナティ会議でE2B(R3)がStep2になって以降、Step3としてパブリックコメントを収集し、ICSRの実装ガイドについて226件（うち国内99件）、ICSRの旧版(R2)と新版(R3)との相互の互換性を規定したBackward Forward Compatibility (BFC)ドキュメントについて44件（うち国内34件）のパブリックコメントに対して、対面会議及び電話会議にて対応し、2012年11月のICHサンディエゴ会議にて最終国際規格であるStep4に到達した。

2. E2B (R3) における課題への対応策について

1) ICH E2B(R3)のICSR実装ガイドの構成およびメンテナンスについて

ICH E2B(R3)のICSR実装ガイドは、これまでのE2B (R2) で大きくA項目（個別症例の識別管理項目）とB項目（症例に関する項目）とあった項目番号を一新して、症例安全性報告の識別をC項目から始め、患者特性をD項目、副作用/有害事象をE項目、患者の診断に関連する検査及び処置の結果をF項目、医薬品情報をG項目、症例概要及びその他の情報の記述をH項目、ICSR伝送識別子であるいわゆるバッチおよびメッセージラッパー部分をN項目と変えて、番号も連続番号にふり変えた。また確認応答のトランザクションの項目もこれまでのR2では、メッセージヘッダーのM項目とメッセージ確認応答のA項目と報告確認応答のB項目であったことから、ICSR本体のM項目やA項目やB項目と区別が付きにくいいため、R3ではそれぞれACK.M項目、ACK.A項目、ACK.B項目のように変更した。またICH E2B(R3) ICSRのStep4のサインオフ対

象としては図1のドキュメントとなった。

- ICH ICSR 実装ガイド
- 付属ドキュメント
 - BFC ドキュメント
 - ISO/HL7 ICSR スキーマファイル
 - E2B (R3) 参照 XML インスタンス
 - E2B (R3) 実例 XML インスタンス
 - ICH E2B (R3) コードリスト
 - E2B (R3) 技術資料ドキュメント
 - BFC 変換ツール

図1. ICH E2B(R3) Step4サインオフドキュメント

またドキュメントのメンテナンスの方法については、以下の暫定案となった。

表1. ICH E2B(R3)関連ドキュメントのメンテナンス

ドキュメント	様式	責任	認否
ICH ICSR実装ガイド	PDF	IWG	SC承認
BFCドキュメント	PDF	IWG	SC承認
BFC変換ツール	XSLX	IWG	SC承認
ISO/HL7 ICSRスキーマファイル	XSD	ISO/HL7	非該当
E2B(R3)参照インスタンス	XML	IWG	IWG署名 SC報告
E2B(R3)実例インスタンス	XML	IWG	IWG署名 SC報告
E2B(R3)実例インスタンスの値	XSLX	IWG	IWG署名 SC報告
ICH E2B(R3)コードリスト	XML	M2	IWG署名 SC報告
ICH E2B(R3)コードリストのバージョンファイル	XML	M2	非該当
XMLの抜粋	PDF	IWG	IWG署名 SC報告
Xpath	PDF	IWG	IWG署名

			SC報告
E2B(R3)要素を含む参照XMLインスタンス	XSLX	IWG	IWG署名 SC報告
BFC変換スタイルシート	XSL/XML	各地域	非該当
Q&A	PDF	IWG	SC署名

2) Common Product Model (CPM)のバージョンについて

CPMのリリース1.1を用いるかリリース2を用いるかについては、E2B(R3)が参照しているISOおよびHL7のICSRがリリース1.1を用いていることから、同様とすることになった。その根拠としては、さらにE2B (R3) ではM5のIDのみ使用し、M5のメッセージは取り込まないこと、そしてE2B(R3)および地域ごとのデータ項目は現在のCPMリリース1.1で全て満たされていることが確認されたということに基づいた。

3) HL7およびISOに対するコピーライトと知的財産の問題

ICHの事務局からHL7およびISOにコピーライトについて問い合わせを依頼したが、ICHの実装ガイドに現行のコピーライト宣言を含めることで問題ないとの回答を得た。しかしこの回答を得るために半年以上を要することとなった。またHL7ではこの問い合わせを契機として内部で知的財産に関する審議が行われ、HL7の規格については誰でもフリーで読むことができるとする方針が出された。

4) E2B (R3) のIWGの必要性と役割について

E2B (R3) の必要性と役割について図2のようにまとめたが、コンセプトペーパーについてはまだ最終確定には至らず、当面はインフォーマルでIWGの活動ということになった。

- 必要性
 - E2B(R3)メッセージは複雑で、技術的にもE2B(R2)と大きく異なる
 - E2B(R3)はビジネスプロセスにおいても概念的な変化を含む
 - 地域ごとの規制の違いから、実装方法について質問が寄せられることが予想される
 - ICSRでM5を用いることで、追加のガイドが必要かもしれない
- 役割
 - チェンジコントロールプロセスの完成
 - 技術文書の維持管理
 - ICSRメッセージにおける地域差の評価
 - E2Bコードの定義作り
 - Q&A

図2.E2B(R3)IWGの必要性と役割

3. E2B (R3) におけるSDOプロセスの評価

E2B(R3)の電子化規格については、HL7およびISOのSDOを活用するいわゆるSDOプロセスをパイロット的にICHとして初めて実施することになったが、その評価について図3のように利点と課題がまとまった。

E2B (R3) は技術的にHL7のVersion3のメッセージングに基づいて開発されており、これは他のヘルスケア領域で共通のReference Information Modelから成り立っていることから、他領域との一貫性のあるメッセージングとなった。またICHメンバー以外でもSDOの会合には参加できるので、各国の地域要件を取り込みやすいことや、ICH以外の地域へ標準規格を適用もスムーズであるとか、SDOおよびICH双方もお互いの状況を周知するには役立った。

しかし、標準規格の発表がいつになるのかわからなかったり、コピーライトの件でも了承を得るのに半年以上かかったりするなど、SDO間の役割や進捗管理が不明瞭であったり、特にHL7の規格は独特で新しい物であることから習得が困難であること、それぞれのSDOの会合に出席して説明したり投票したりしないといけないことから、人的・時間的リソースの消費

は増大した。

- 利点
 - 電子カルテなどより広いヘルスケアで用いられる標準との一貫性がある
 - 国ごとの地域要件を取り込みやすい
 - ICH 以外の地域への適用拡大が促進される
 - SDO グループへ ICH 標準やプロセスを周知できる
 - ICH にとって SDO の状況がわかる
- 課題
 - SDO 間の役割や進捗管理等が不明瞭
 - 新しい技術の理解が困難
 - 人的・時間的リソースの消費増加

図3. E2B (R3) におけるSDOプロセスの評価

4. 欧州、米国におけるICSRの仕様に関わる独自要件について

欧州および米国からE2B(R3)の実装ガイドにある内容以外に欧州および米国のICSRの仕様に関わる独自の地域要件について調べた結果を図4と図5に示した。

項目名	E2B(R3)の規定	地域要件
G.k.9.i.2.r.1 評価の情報源	自由記載	コード 1. 研究者 2. スポンサー 3. 国家審査機関 4. 企業
G.k.9.i.2.r.3 評価結果	自由記載	コード 1. 論理的に可能性あり 2. 論理的に可能性なし
G.k.10.r 医薬品に関するその他の情報	1=偽造医薬品 2=過量投与 3=父親が使用した医薬品	1=偽造医薬品 2=過量投与 3=父親が使用した医薬品

4=有効期限を超えて使用された医薬品	4=有効期限を超えて使用された医薬品
5 = 試験の結果、品質基準以内にあることが判明したバッチ及びロット	5=試験の結果、品質基準以内にあることが判明したバッチ及びロット
6 = 試験の結果、品質基準以内でないことが判明したバッチ及びロット	6=試験の結果、品質基準以内でないことが判明したバッチ及びロット
7=投薬過誤	7=欠陥製品の疑い
8=誤用	8=欠陥製品と確定
9=乱用	9=偽造医薬品の疑い
10=職業性曝露	10=偽造医薬品と確定
11=適応外使用	11=意図的な過量
	12=偶発的な過量
	13=誤投与
	14=薬物治療監視過誤
	15=乱用

図4. 欧州のICSRの仕様に関わる独自の地域要件

項目名	E2B(R3)の規定	地域要件
C.2.r 第一次情報源	報告者情報のみ	ワクチン投与者の情報を記載
D 患者特性	入院日数および救急受診、兄弟等についての記載無し	入院日数および救急受診、兄弟等についての記載を求める
G.k.4.r 投与量及び関連情報	投与経路のみで投与部位は無い。	ワクチンの接種部位

図5. 米国のICSRの仕様に関わる独自の地域要件

D. 考察

ISO/HL7においてICSRは2011年11月に最終国際規格であるISに到達して終了している。したがってそれ以上の変更は現状のところない。そこでICH E2B(R3)においても実装ガイドでISO/HL7のICSRを参照しつつ、2012年11月に最終段階であるStep4に到達した。よって今後は如何にメンテナンスをしつつ、各国の地域で導入していくかである。

ICH E2B(R3)の一連のサインオフドキュメントについては、表1に示したようにメンテナンスの方針が決まり、その必要性や役割についても図2にあるように明確となったが、どのタイミングで実施するかは今後の状況をもとに判断していかなければならない。図3のSDOのプロセス評価でも示したように、SDOの役割や進捗管理等が不明瞭である点から懸念もあるが、引き続きSDOの活動についてはフォローしていく必要があり、また今後SDOへ依頼する時は、どのSDOが最も適切であるかを初期の段階で十分検討する必要があると考えられる。

しかしICH E2(R3)がSDOプロセスを最初に経験し、実装ガイドをまとめていった経験は、今後同様にSDOプロセスを経ることになっているICHの他のトピックであるM5や電子的新薬申請にかかわるeCTDについて議論しているM8にとっても参考になると思われる。またE2B(R3)について医薬品を特定する部分についてはM5と密接な関係はあるが、E2B(R3)としてはM5のIDのみを使用し、メッセージそのものを取り込むのではないことから、M5の動向にかかわらず、またCPMのリリースバージョンにかかわらず、現状において対応できているので、CPMもISO/HL7のICSRと同様にリリース1.1のままで良いこととなった。さらにHL7のコピーライトをクリアし、知的財産についても標準規格をフリーで閲覧できることになった契機についてはICHとの関係も大きく、今後広くこの国際規格が普及する上で大きなアドバンテージとなったと考えられる。

今後、この国際規格であるICSRを日米欧で導入する上で、特に欧州、米国との要件の違いを今から把握

し、対策を取ることは、真に国際規格となるためには重要である。図4に示したように、欧州における地域要件として、自由記載の欄に独自にコードを設定することは、そのコードの意味するところを把握できれば、国際的な情報交換において大きな問題にはならないと考えられる。しかし「G.k.10.r. 医薬品に関するその他の情報」におけるコードで7番以降の付番と内容において、違う意味との対応がされてコンフリクトしている点は、地域の実装前に解決を図る必要がある。また米国においては、そもそも医薬品のみならずワクチンや医療機器、サプリメントなどにも同じ様式を用いるためにISO/HL7のICSR規格のうちPart1を用いること自体が大きな違いである。ICHはスコープとしてヒトに投与される医薬品に限定されるため、ISO/HL7のICSR規格のPart2を参照している。現状においては、ワクチンによる安全性情報を如何に盛り込むかという点のみが明らかとなっているが、今後、Xpathなどモデルクラスにおいてバッティングが無いかなどを検証する必要もあり、可能であれば早期に各地域の実装ガイドを入手し、継続して検討を重ねていかねばならないと思われる。

E. 結論

ICHのE2B (R3) では実装ガイドも数々の課題を解決しつつ如何にStep4とするか、またStep4後の各国への実装に向けた準備をどうするか課題があり、本研究では、その国際規格化に向けた課題解決およびSDOプロセスの評価を目的に実施された。

E2B(R3)は一連のドキュメントの取りまとめと再付番化による整理、メンテナンスについて取り決めて2012年11月にStep4に到達した。その際に課題としてあがっていたCPMのリリースバージョンについては、ISO/HL7のICSR規格と同じく1.1とすることにした。さらにISO/HL7のコピーライトについても現行の実装ガイドにコピーライト宣言を盛り込むことで、それぞれのSDOから問題のないことの了承を得た。またE2B (R3) のIWGについては、その必要性和役割が明確にされたが、コンセプトペーパーについては最終確定

には至らず、当面はインフォーマルでの活動ということになった。

SDOプロセスの評価としては、利点や課題はそれぞれあるものの、今後またSDOプロセスが採択される際には、どのSDOが最適か初期段階で十分検討することが必要であるとの結論に達した。

また欧州や米国のそれぞれICSRの仕様に関わる独自要件についてもまとめた結果、欧州でコードがコンフリクトしている点は実装前に開発を図る必要があると示唆された。また米国は現状ではワクチンによる安全性情報を如何に盛り込むかという点のみが明らかとされた。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

[1] 小出大介、木村通男: 治験、臨床研究、製造販売後調査・試験のIT化のこれから. 医療情報学 32(Suppl.): 112-3. 2012.

[2] 小出大介: 電子的副作用報告に関するICH国際仕様標準の検証. 東京大学先端医療シーズ開発フォーラム: p109. 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2012年度は特になし。