

2. 実用新案登録

2012年度は特になし。

3. その他

2012年度は特になし。

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

医薬品辞書のためのデータ項目及び基準に関する研究

分担研究者	佐井 君江	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部第一室長
協力研究者	鈴木 麻衣子	医薬品医療機器総合機構	安全第一部安全性情報課
	久保田 史佳	医薬品医療機器総合機構	安全第一部安全性情報課
	簾 貴士	医薬品医療機器総合機構	安全第二部

研究要旨

国際的に情報交換可能な医薬品辞書を作成し、副作用報告における医薬品情報の規制当局間での情報交換・共有を可能とすることを目的に、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）にて「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(専門家会議M5)が2003年より発足し、活発な議論が進められている。本研究では、M5の国内導入を円滑に進める上で必要な課題を整理し、その対策について検討を行う。本年度は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。本年の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考ええる。

A. 研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（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(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。この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ている。また、関連のICHトピックであるE2Bでの個別症例安全性報告（Individual Case Safety Reports: ICSR）の項目として活用することとしている。2007年からは、M5の規格・電子仕様開発を標準開発団体（SDO）に委ね

るSDOプロセスに着手し、これによりM5では当初の
 スコープを拡大した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。一方、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、各極間で導入に
 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、本研究では、
 M5の国内導入を円滑に進める上で必要な課題を整理
 し、その対策について検討を行うことを目的とする。
 本年度は、主として、step 2を目指して議論が進めら
 れているICHでの活動状況を調査し、国内導入におけ
 る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。

B. 研究方法

本年度は、M5のこれまでの活動状況を含め、今年
 度のICH福岡会合（2012年6月2日～6月7日）及びサン
 ディエゴ会合（2012年11月10日～15日）での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。
 また、サンディエゴ会合後のM5活動状況についても
 調査し、今後の日本の検討課題について考察した。

C. 研究結果

1. M5の概要


M5がICHトピックとして発足したのは、2003年
 あるが、その後2007年の電子仕様の開発方式の変更
 等も絡み、M5のデータ項目なども当初のものから大
 きな変更が生じ、それにより検討課題も複雑化して
 きた。以下に、M5のこれまでの経緯を含め概説する。

1) M5で作成する辞書

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)

Table 1. M5で作成する辞書に含まれる情報

ID	説明	例
MPID	製品名とそれに対するID	アセトアミノフェン錠200 mg「PMDA」
PhPID	有効成分名、剤形、含量 とそれに対するID	アセトアミノフェン 錠剤 200mg
Substance	成分名に対するID	アセトアミノフェン 

Controlled Vocabularies	説明	例
Dose form	剤形	錠剤、定義
Route of Administration	投与経路	経口、定義
Unit of measurement	用量単位	mg
Unit of presentation	表現単位	x mg/each 定義

- ③ Substance ID (成分名に対応するID)
- ④ Dose form /Route of administration /unit of presen
 tation /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)

これらの辞書に含まれる情報や単位の例をTable 1に
 示す。

2) IDに紐付く情報

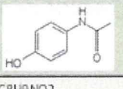
各辞書には、それぞれのIDの他、これらに紐付く
 複数の情報が含まれる。MPIDには、商品名、製造販
 売業者名、製造販売国や、成分名、含有量、剤型、投
 与経路等が含まれる（Table 2）。PhPIDは、MPIDに
 含まれる情報のうち、有効成分名、含有量、剤型が含
 まれる（Table 3）。Substance IDや剤型、投与経路、

Table 2. MPIDの例
 (アセトアミノフェン錠200 mg「PMDA」)

MPID (regional ID)	
MPID	XXXXXXXXXX
商品名	アセトアミノフェン錠200 mg「PMDA」
製造販売業者名 (ID)	PMDA製薬
製造販売国	JP
承認番号	21600AMX00012000
承認国	日本
承認日	20040401
成分名 (substance ID)	アセトアミノフェン、メグルミン、D-マンニトール、結晶セルロース、……etc.
含有量*	アセトアミノフェン 200 mg
剤形 (ID)*	錠剤/tablet
投与経路 (ID)	経口/oral
他	200 項目程度

*PhPIDと共通

Table 3. PhPIDおよびSubstance IDの例

PhPID (アセトアミノフェン)		Substance ID (アセトアミノフェン)	
PhPID (universal)		Substance ID (universal)	
PhPID level 1	YYYYYY	Substance ID	ZZZZZZ
PhPID level 2	YYYYYY00	成分名	アセトアミノフェン
PhPID level 3	YYYYYYAA22	化学名	N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide
PhPID level 4	YYYYYY0022	CAS登録番号	103-90-2
医薬品名 (substance ID)	アセトアミノフェン	構造式	
含有量 (ID)	200 mg	分子式	C8H9NO2
剤形 (ID)	錠剤	他	400項目程度
他	30項目程度		

PhPID level 1: 有効成分
 PhPID level 2: 有効成分・含有量
 PhPID level 3: 有効成分・剤型
 PhPID level 4: 有効成分・含有量・剤型

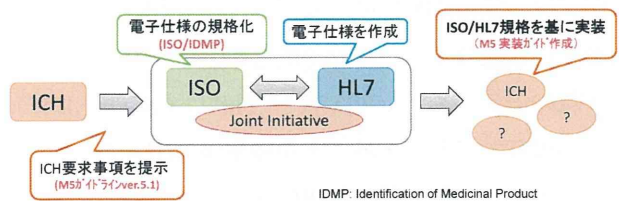


Fig. 1 SDOプロセス (括弧内はM5におけるプロセス)

Table 4. ISO/IDMP

M5の辞書 (括弧内) に対応した5つの規格を作成	
ISO 11615	(MPID)
ISO 11616	(PhPID)
ISO 11238	(Substance)
ISO 11239	(Dose form, Route of administration, and Unit of presentation, packaging)
ISO 11240	(Unit of measurement)

IDMP: Identification of Medicinal Product

用量単位、表現単位は、MPID、PhPIDを表現するために用いられる。Substance IDは医薬品に含まれる有効

成分ならびに添加物も対象となり、その成分の特定に必要な構造式、物性等の情報が含まれ、成分の種類 (chemical, protein, nucleic acid, polymer, structurally diverse) により、必要な情報は異なる (Table 3)。その他の剤型、投与経路、用量単位、表現単位には、管理用語(CV)を用いてIDが振られる。

3) 経緯

M5での検討項目は、2003年の発足時は、主として副作用報告に利用するための限定的なもので、2005年5月にはステップ2に到達し、その後パブリックコメントが行われ、2007年2月にはM5 ガイドラインver.5.1が作成された。しかし、このガイドラインには電子仕様の規格は定めていないものであった。一方、2007年からは、国際規格の策定ならびに電子仕様の開発に関しては、それまで実施していたICHによる規格開発方式から、ICHの要求事項を基に国際標準化団体(ISO、HL7等)に委託する方式(SDOプロセス)に変更することとなった(Fig. 1)。これを機に、ISOではIdentification of Medicinal Product(IDMP)と称するプロジェクトとして、ICHの要求事項であるM5ガイドライン ver. 5.1の項目や規格を拡張した新たな5つの辞書規格を策定することとなり(Table 4)、HL7においてはこの規格を満たす電子仕様 (メッセージ) を開発することとなった。併せて、M5ではISO/HL7規格をICHの要求事項を踏まえて導入するための実装ガイド (implementation guide: IG) (Fig. 2)を検討する方向で議論が進むこととなった。

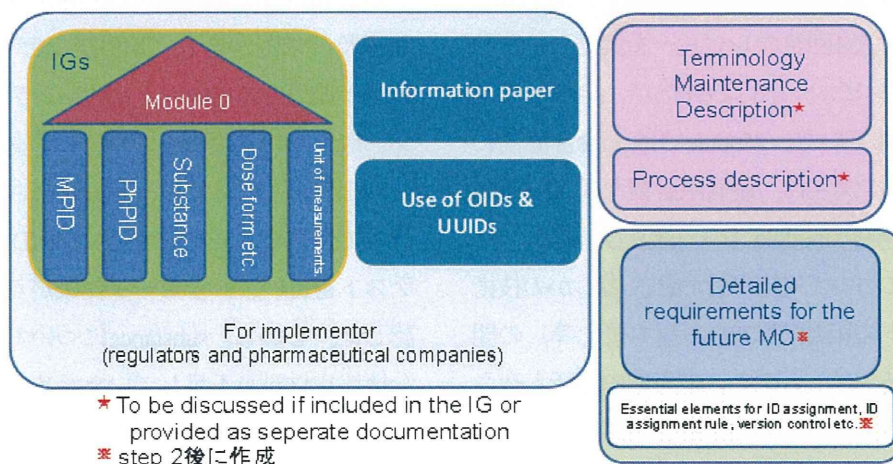


Fig. 2 実装ガイド(IGs)の構成

その後、2012年11月のサンディエゴ会合において一定の成果を得るべく、IGの検討、メッセージ開発とICHテスト、メンテナンス方法の検討が進められてきた。

2. ICH（福岡・サンディエゴ会合）における議論と進捗

以下に、両会合の主な議論と進捗についてまとめる。

1) ISO IDMP

ISOで議論されていたIDMPの5つの辞書規格については、2012年4月のFDIS (Final Draft International Standard)バロットの結果、国際規格となることが決定した。FDISバロット時に指摘された技術面でのコメントについては、次の規格改訂時に対応することとなったため、ISO規格に反映されない技術的な課題は、ICHで作成するIGで解決することとされた。その後、ISO/IDMPの5規格は、2012年11月1日付で国際規格として成立した。なお、IDMPのメンテナンス要件を規定するDTR14872は、開発期間の関係からNWIP (New work item proposal)として提案し直され、再度規格化を目指すこととなった。

2) 実装ガイド(IG)

IGの各moduleの草案作成については、各担当のeditorを中心に進められてきたが、福岡会合前（5月末）においては未記載事項も多く残されている状況であった。サンディエゴ会合前（10月末）の段階で、各IGのうち、module 3 (substance) 以外のドラフトについては、EWGによる1回目のレビューを実施し、この時点でM2によるレビューが行われたが、全般的な未完成度が指摘されていた。Module 3は、会合直前に1回目のレビューに供され、最低限必要な項目の確認が行われた。会合中はmodule 1の一部及びmodule 4に関するコメントについて対応が行われ、幾つかの技術的仕様（国コードの桁数やMPIDの基本概念等）の問題については解決されたものの、未対応の箇所も残され、さらなるレビューが必要であることが確認された。

3) HL7メッセージ伝送モデル

福岡会合直前に、従来より検討してきたHL7/IDMPモデル（IDMP-CMET）とは別に、米国から

HL7/SPL(Structured Product Labeling) モデルの活用に関する提案が出され、この適否について福岡会合にて詳細な議論が行われた。この会合で、米国FDAからは、MPID、PhPID及びsubstance IDの情報伝送モデルとして、自国にて既に実装しているSPLを管理するための電子仕様であるHL7/SPLモデル[医薬品情報としてCPM (common product model)モデルを含む]を、EMAではISO/IDMP用に開発した電子仕様であるHL7/IDMPモデル（医薬品情報としてIDMP CMETモデルを含む）を利用する予定であること、また双方の間では、SPL-IDMP間の変換ツールを用いてデータ交換を行う意向であることが明らかとなった。なお、いずれのモデルも、MPID及びPhPID (ISO/IDMP)の全ての項目を表現できることを確認済みであるとされた。しかし、この2種の情報伝送モデルが提示されたことについては、国際調和の観点、ならびにM5情報公開後の利用者による情報活用の利便性の点から、M5の情報を運ぶHL7メッセージは1種類のモデルで統一するべきである旨を日本側より主張し、さらにM2/E2B/M8/M5のjoint meetingでの議論の末、両者のモデルの折衷案である、HL7/SPLモデル（医薬品情報としてSPL IDMP CMETモデルを含む）が提案された。しかし、当該モデルが実際にM5の情報交換に利用できるかについては、技術的検証が必要であるため、下記のαテストにて確認することとなった。

4) ICHテスト

上述の新たに提案されたHL7/SPLモデルに関して、テストが開始された。サンディエゴ会合前の時点で、欧州及び米国からは、MPIDの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）を実施しSPLが利用可能である旨が報告された。日本側でも、日本で使用する項目を中心にMPID及びPhPIDに関するαテストを行い、メッセージ作成が可能であることを確認した。しかし、substanceについては、テストに必要な情報や材料が不足していたため実施は出来ない状況にあった。

サンディエゴ会合において、日本で行ったMPID、PhPIDのαテストの結果の共有と、問題点の解決を行い、MPIDとPhPIDについてはHL7/SPLモデルの使用

について可能性があることが確認された。SubstanceやPhPIDのアルゴリズムの技術的検証については、未だ完了しておらず、今後このモデルを活用する場合には実施する必要がある。

なお、βテストは、IGについてビジネス面、技術面の確認も行われなければ不可能であり、今後のM5の方向性をふまえて実施の可否が検討されるものと考えられる。

5) メンテナンス

メンテナンスについては、3つの文書（プロセス、メンテナンス組織(MO)への要求事項、インパクトアナリシス）作成のための議論が進められてきた。福岡会合では、前回会合で提案された各メンテナンスオプションの詳細、インパクトアナリシスに必要な情報などが議論された。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であった。PhPIDに関しても、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を附番するためのアルゴリズムを適用することで複数の組織で附番・管理することも可能であることから、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た。そのアルゴリズムは米国にてまずは検討を行うこととなった。Unit of measurementについては、HL7での情報交換に既に用いられているUCUMを活用し、その管理組織であるRegenstrief Instituteにメンテナンスを委託する方式が提案されたが、その妥当性については引き続き三極間での議論が必要と考えられる。投与経路や剤形等のCVのメンテナン

スについては、既提案のオプションのうち、各極にてそれぞれ既存の用語リストを管理する組織（EDQM、NCI & USP、JP）が共同してメンテナンスする方式を支持する意見が出された。Substanceについても、共通リストを共同でメンテナンスする方式が提案されたが、FDAからは、米国で既に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、さらに詳細なメンテナンスプロセス、メンテナンス組織の選定、ガバナンス体制、及びコストに関する問題点が討議された。メンテナンス組織の選定に関しては、コスト低減や機密情報の取り扱いにおいても安全性が高い等のメリットを考慮し、既に米国、欧州にある組織や、実装している既存のシステムの利用を中心にまずは検討を行う案が各極の運営委員会にて了承された。

また、ガバナンス体制については、附番等の作業を行うservice providerならびに各規制当局代表一名により構成されるevaluation boardと、6つのICHパーティの代表から成るgoverning boardの設立が提示されたが、引き続きどのようなガバナンス体制が必要となるか議論を進めることとなった（Fig. 3）。

さらに、これらの既存システムを活用した場合のコストについて議論され、SRSのメンテナンス費用（登録料、利用料）については米国が、EDQMの費用については欧州が負担することができるかもしれないといった可能性も示唆された。このため、もし、この方向で議論が進んだ場合には、M5の国内導入にか

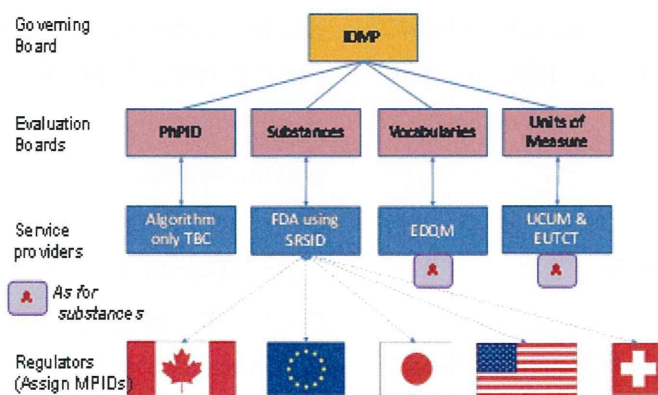


Fig. 3 メンテナンスのガバナンス体制の案
(サンディエゴ会合)

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）ならびに他の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。

6) 成分のスコープ拡大について

2009年のロンドン中間会合にてICHとして合意された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も議論が行われた。スコープ拡大に関する現時点の必要性、メリット・デメリット、コスト・ベネフィットの観点から、引き続き検討が必要であることから、当該会合での結論には至らなかった。

7) タイムライン

福岡会合前のタイムスケジュールとしては、2012年11月のサンディエゴ会合でのステップ2への到達を目指し検討を進めてきた。その後のサンディエゴ会合前の状況を考慮して、M5全体のスケジュールに関し、日本側から、新たに現実的なタイムラインの提案を行ったが、欧州側よりEUの新法令の施行（2016年7月）に合わせたタイムラインの実施についての強い協力が求められた。当該状況を踏まえ、日米は欧州の主張を尊重することとした一方で、M5の方向性について、改めて検討を行うことで合意した。

D. 考察

上記のICHでの議論状況を基に、M5の国内実装における影響や課題を以下に整理する。また、サンディエゴ会合後の各極の動きも追記し、今後の日本が取り組む検討課題を考察する。

1. 予想される日本国内への影響

1) 製薬業界への影響

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り、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、まずは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。特に、M5用システムの構築・維持に係るコストについても、誰がどう負担するか、検討をする必要がある。

2) 開発・審査部門への影響

さらに、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. 国内における検討課題

1) コストの問題

日本でのM5実装時における課題としては、特に、新たなシステム構築や人的ソースが必要となることから、コスト面の課題は重要である。特に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が進んだ場合には、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。2012年11月時点での情報を基に日本側で行った試算によると、MPIDに関わるインフラ及び人件費は約5億円に至る見込みであり、その他に既存のメンテナンスシステムに対応するためのインフラに係るコストが追加されることとなる。これらの費用を、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。

2) IG作成のタイムスケジュール

EUの法施行に合わせたスケジュールでの実際の作業としては、全てのIGレビュー、information paper、OID information paper、メンテナンスに関わる費用と問題点の検討などがあり、多数の重要課題が残されている。これらについて、非常に限られた時間内で、利用者にとって分かり易い文書の作成、実行可能なメン

テナンスプロセスを検討することとなるため、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。

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、三極において、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、議論が行われている。従って、3月に予定されていたM5 EWGの中間会合は中止となった。

4. 今後の取り組み

三極における議論の進展にもよるが、そもそもM5の活動が立ち上がった主旨は、ICSRでの活用であった。そこで、ICSRの検討を行っているE2BWG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。

E. 結論

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、ISO/HL7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。そのため、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。

参考文献

- 1) 鈴木麻衣子：医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準に関するトピックの動向 M5：医薬品辞書のためのデータ項目及び基準. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、2012、43、732-739.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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		109	2013
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

