

「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2011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了承を得て、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こ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項目と区別がつきにくいいため、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。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● ICH ICSR 実装ガイド ● 付属ドキュメント <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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の必要性和役割について

E2B(R3)の必要性和役割について図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の仕様に關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の仕様に關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、欧州におい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、X path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2011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上承を得た。またE2B (R3) のIWGについては、その必要性と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。

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。