

201328028A

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25年度総括研究報告書

研究代表者 岡 田 美保子

平成26(2014)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25年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 美保子

平成26(2014)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 1
岡田 美保子

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 8
小出 大介

- 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準に関する研究 14
佐井 君江

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 28

I. 平成 25 年度総括研究報告

平成25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)
総括研究報告書

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」(ICH専門家会議E2B)がある。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いる。また、ICHでは2003年より「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」(ICH専門家会議M5)の検討を開始し、活発な議論がなされてきた。一方、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の規格をもとにICHの実装ガイド(Implementation Guide: IG)を策定するプロジェクト(SDOプロジェクト)を進めてきた。ICSRについては2011年11月にISO規格が制定され、医薬品辞書についてはISOではIdentification of Medicinal Product(IDMP)とよばれる規格が2012年11月に制定された。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年計画で実施を進めている。

ICH E2B(R3)に関しては、ICH ICSR実装ガイドが公表されEWGとしての活動を終了したが、M5の解散に伴いICSRに限定してIDMPを利用していくために、E2B(R3)の実装作業グループ(IWG)として活動が継続されることとなった。本年度は、E2B(R3) IWGの今後の活動、国内実装に向けたICSRの通知の内容と影響、さらに関連するSDOの動向を明らかにすることを目的に研究を実施した。ICHのE2B(R3) IWG及びSubgroupにより、ICSRに限定して医薬品関係のIDや用語に該当するIDMPについて活動を進めることから、専門性に特化した小規模な組織であることで機動性が良くスムーズに進むことが示唆された。国内ではE2B(R3)の導入に向けて通知が発出されたが、さらにグリーンブックなど詳しい解説が役立つと考えられた。欧米との独自仕様部分については、コンフリクトがないか早急に情報を得て検討する必要があると考えられた。

IDMPに関しては、本年度はICH内外における活動状況の調査ならびに日本が取り組むべき検討事項について整理を行った。IDMPはICH E2B IWGならびにICH外の活動グループにて検討することとなり、日本においては引き続きMPIDの国内実装に向けて、既存の医薬品コードの調査等の準備に取り組む必要がある。また、今後のISO-IDMPを用いた安全監視活動の推進に向けて、ISO-IDMPの実装により得られる有益性ととも、さらに考慮すべき課題について検討するため、今年度は現行の各国個別症例報告データを利用し、安全対策上必要となる関連情報について考察を行った。

また、ICH M2専門家会議ではSDOプロジェクトを支援するための各種ベストプラクティス等の文書の策定が進み、ICH IGのメンテナンスやSDOモニタリングとよばれる活動が明確化しつつある。これらSDOプロジェクト・マネジメントの取り組みについて、調査結果を報告する。

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わる国際的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(E2B(R1))が定められた。その後2001年に電子仕様が定められ(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、2003年11月、E2B(R3)の検討が始まり、2013年11月に最終段階であるStep 4に到達した。また2011年にはISO/HL7 ICSRが制定されている。

また、ICHでは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)の検討が始まった。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た。2007年よりM5の電子仕様開発を標準開発団体(SDO)に委ねるSDOプロセスが導入され、2012年11月、ISOにて国際規格(ISO-IDMP)が成立した。その後ISO-IDMP実装ガイドの作成、メンテナンス方式等について議論が続けられたが、データ項目の増加や複雑化、実装に向けた各極のスタンスや既存の枠組みの整備状況の違いなどから、2013年6月、M5は解散し医薬品辞書はE2BにてICSRの利用範囲に限定して検討することになった。また各辞書のメンテナンスについてはICH外の活動グループにて検討することとなった。

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年計画で実施している(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での実装に向けてのICSR仕様に関わる独自要件について調査した。平成25年度はE2B実装作業グループ(IWG)の活動と、医薬品関係のID

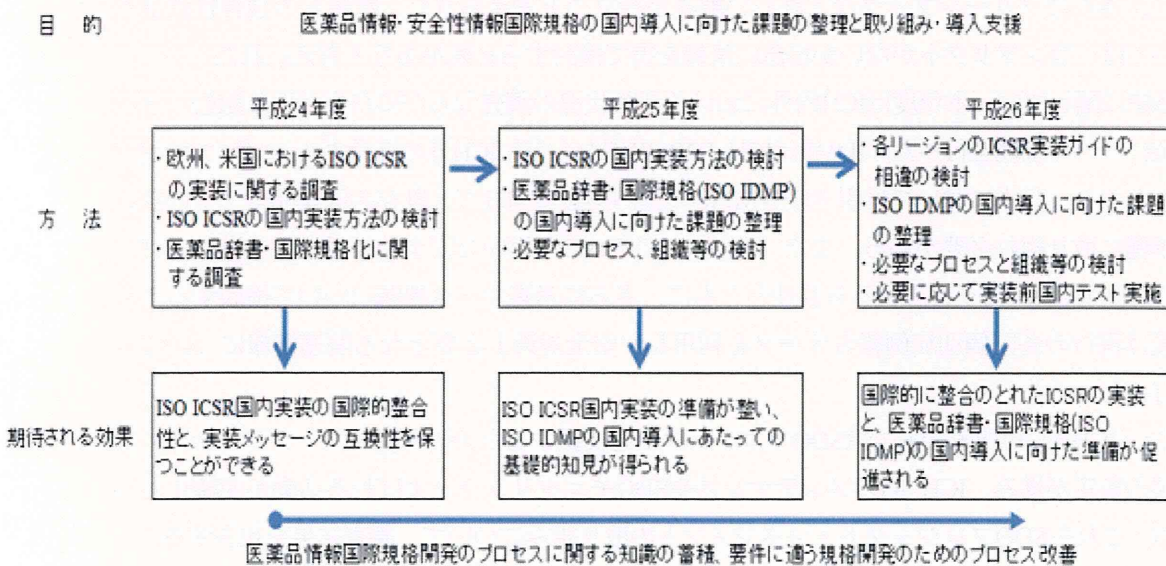


図1 研究目的・方法および期待される効果

や用語の活用を検討するサブグループの活動、ICSRの国内通知の内容と影響、関連するSDOの動向を明らかにすることを目的とした。

医薬品辞書に関しては、平成24年度は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にしながら今後の取り組むべき検討事項を整理した。平成25年度はICH内外における医薬品辞書の実装及びメンテナンス方法等に関する議論について調査した。また今後のISO-IDMPを用いた安全性監視活動の推進において、ISO-IDMPの実装により得られる有益性ととも考慮すべき課題について検討するため、現行の副作用個別症例報告データを用いて、日米欧州間の重篤副作用の被疑薬情報を比較し、必要となる安全性関連情報について考察した。

また、ICH SDOプロセスに関わる活動を継続的に調査し、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SDOプロジェクト・マネジメントについて調査し検討した。

なお、ICSR、医薬品辞書に関する詳細については、各分担研究報告書を参照されたい。

(倫理面への配慮)

本研究では、公開された副作用個別症例報告データを用いて分析を行う。本研究で用いるデータは公開された自発報告であり、連結不可能匿名化がなされていることから「疫学研究の倫理指針」の対象外であるが、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) ICSR関連の資料の収集と議論への参加

ICH会議(ブリュッセル、2013年6月)、HL7年総会(ボストン、2013年9月)、CDISC Interchange(東京、2013年12月)の各国際会議への参加等を通じて、ICH E2B(R3)、M2、HL7 RCRIM、CDISCに関する資料を入手した。

(2) ICSRに関する国内の通知

主として以下の通知等を参照した。

- ・「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドについて」(2013年7月8日)
- ・厚生労働省医薬食品局長通知「『薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について(副作用等の報告について)』及び『独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用報告について』の一部改正について」(2013年9月17日)
- ・厚生労働省審査管理課及び安全対策課の二課長通知「E2B (R3) 実装ガイドに対応した市販後副作用報告及び治験副作用等報告について」

2. 医薬品辞書

(1) 医薬品辞書の実装・メンテナンスにおける課題の調査(ICH関連情報)

ICHブリュッセル会合(2013年6月)及び大阪会合(2013年11月)におけるE2B実装作業グループ(IWG)ならびにICH外の活動内容を調査した。

(2) 各極副作用自発報告データに基づく医薬品情報の比較

日本医療情報センター(JAPIC)の提供する副作用報告データソースを用いて重篤副作用として横紋筋融解症を対象に、各国における自発報告件数とともに、横紋筋融解症発症を特徴とする被疑薬の検出のため、Proportional Reporting Ratios(PRR)法によるシグナル値を用いて解析した。

3. ICH SDOプロセス全般

ICH M2専門家会議の議論について国際会議および国際電話会議への参加を通じて調査し、SDOプロセス全般に関わる活動を整理した。

C. 研究結果

1. ICH E2B(R3)

1.1 ICH E2B (R3) IWG/サブグループ

ICHのICSRで用いる医薬品関係のIDや用語はICH M5が担当してきたが、2013年6月にM5

は解散となり、E2B(R3)によるICSRでの利用に限定したISO IDMPの利用をE2B(R3) IWGで検討することとなった。ISO IDMPに関係するメンテナンス組織との連絡や内容の評価など医薬品に関するIDや用語に関する専門性を要する部分、ICH外の状況を把握する役割はE2B(R3)のサブグループが担当する。

1.2 HL7年次総会の結果

副作用報告などのICSRの議論は既に終了しており、その活動を担っていたHL7のPatient Safetyのグループも2013年6月6日に解散となった。ISOと協調してIDMPに関する規格を開発する提案も、一旦差し戻しとなった。次期eCTD仕様であるRPS (Regulated Product Submission)については規格案の投票結果が明らかとなったが、200件近くのコメントが集まり調整が必要となった。

1.3 CDISC Interchange (東京) の結果

米国では2012年7月、オバマ大統領がFDA Safety and Innovation Act (FDASIA)という法律に調印し、医薬品やバイオ製品の予見可能で効率的な審査プロセスを維持するため必要なリソースをFDAに提供するというPrescription Drug User Fee Act (PDUFA)の再確認がなされた。PDUFA V(2012年10月1日～2017年9月30日)の中で治験データの規制当局への電子申請の標準としてCDISCを使うようにガイダンスを作成予定であることがFDAのサイトで示されている(2013年9月13日)。CDISCではICH E2Bも対象としているが、一世代前のE2B(R2)であり、R3にはまだ対応されていなかった。

1.4 ICSR通知について

ICH E2B(R3)のICH IGには10種の資料が掲載されている。うち国内通知(審査管理課長と安全対策課長の二課長通知)として「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様」、「E2B(R2)及びE2B(R3)互換性の推奨」、「技術的情報」の3種類が翻訳して公開された(7月8日)。また医薬食品局長通知で、ICH E2B(R3)「個別症例安全性報告の

電子的伝送に係る実装ガイド」における合意に基づき市販後局長通知及び治験局長通知の一部が変更された。

再び二課長通知として、医薬品・医薬部外品及び化粧品に係る市販後副作用等報告及び治験副作用等報告の取扱い等について変更されることになった。本適用も2016年4月1日(2019年3月31日までは従前例も可)とされた。

上記の局長通知及び二課長通知を受けて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査マネジメント部長、安全第一部長、安全第二部長の三部長通知として、留意点が発出された。主な内容は用語の解説やJ項目と個別症例安全性報告の項目データとの対応付け、データチェックなどである。

2. 医薬品辞書

2.1 医薬品辞書の実装・メンテナンスにおける課題(ICH関連情報)

(1) E2Bサブグループの役割

E2B IWGのサブグループの役割は、ISO-IDMP規格をE2Bで使用するためのガイダンスを作成すること、ICSR交換のためにE2Bで使用するID及び用語を必要に応じて制約することである。また、ICH E2B IWG及びサブグループでは、E2Bで使用するSubstance ID(ISO-IDMP 11238)、Dosage form/Route of administration/Units of presentation (ISO-IDMP 11239)及びUnits of measurement (ISO-IDMP 11240)について、世界で一意的IDセットが利用可能となることを目標としている。

(2) ISOにおける活動状況

ISO IDMP 11238 (Substance ID)の技術仕様文書(TS)について2013年12月に投票が行われた。これはM5で作成されていた実装ガイド(草案)と同様である。メンテナンスに関する技術報告書(Technical Report 14872)も2013年12月から、その他の規格(ISO-IDMP 11239, 11240, 11615, 11616)のTSについても、順次投票開始が予定されている。これらは2014年10月まで

にISOで最終化される計画である。

(3)メンテナンに関する議論

各辞書のメンテナンス方式に関する議論は、ICH外グループの活動として続けられている。メンテナンス方式には、各辞書の特性、全体のコスト面等を考慮して、各国で管理する方式と、既存のメンテナンス組織が各国のリストをメンテナンスする方式が検討されている。

2.2 各極の副作用自発報告データに基づく医薬品情報の比較

過去5年間の各国における横紋筋融解症報告件数は、日本で282,835件/5年（約5.7万件/年）、米国は5,790,341件/5年（約116万/年）、欧州では1,183,439/5年（約24万/年）であり、全副作用報告に対する割合では、日本は0.64%（364件/年）、米国では0.055%（635件/年）、欧州は0.24%（557件/年）であり、総件数では、日本は欧米より少ないが、全副作用報告に対する横紋筋融解症の報告割合では、日本は欧州の2.6倍、米国の11.6倍であった。

また、過去5年間に於いて、各国とも報告総数は増加の傾向（特に欧州）にあるが、報告割合では減少傾向（特に日本）にあった。医薬品（成分）数については、各国ともに5年間で330～370種成分が報告され、毎年増加傾向にある（特に欧米）。

報告数が上位20の被疑薬については、各極ともに、スタチン系を主体とした高脂血症薬の割合が高く、アトルバスタチン、ロスバスタチン、エゼチミブは各極で上位10にランクされる。なお、シンバスタチンは日本での報告は少ない。報告上位20の被疑薬について、それらの症例背景を調べると、各極とも40代以上（特に50～70代）及び男性が多い傾向にあり、これらは被疑薬の適応疾患と対応しているものと考えられる。

三極で報告の多い高脂血症薬であるアトルバスタチンについて、報告症例の背景を比較した。年齢及び性別については、共通して40代以上（特に50-70代）ならびに男性が多い傾

向にあった。一方、高脂血症薬の投与量は、全般に日本は欧米より少ない（承認用量を反映）。また、併用薬については、降圧・利尿剤、抗血栓薬等が共通して多いが、日本では降圧剤、欧米では抗血栓薬等の適用症例が多い傾向が見られる。ロスバスタチン、エゼチミブについても、アトルバスタチンにおける比較と同様に、高齢者、男性が共通して多い傾向が見られたが、エゼチミブと併用される高脂血症薬としては、欧米ではシンバスタチンなど、横紋筋融解症被疑薬上位20にある薬剤との併用も見られた（data not shown）。

3. SDOプロセス全般についての検討

ICH M2専門家会議では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規格のモニタリング等を担っている。先行プロジェクトの経験及び知見を蓄積して、当該EWGがSDOプロジェクトを円滑に推進し、目標を達成するのを支援するため平成25年度までに以下の文書が開発された。

- ①SDOプロセスのワーキングプラクティス
- ②ICH要件定義のベストプラクティス
- ③ICH IG草案テストのベストプラクティス
- ④ICH IGのテンプレート(開発中)
- ⑤ICH IGメンテナンス
- ⑥SDO規格・プロジェクトのモニタリングプロセス
- ⑦SDOプロジェクト・サーベイ様式

ICHにおいてはSDOパイロットを評価するための基準が2007年に作成され、ICH IGがStep 4に到達した時点で評価基準に基づいたサーベイ様式による調査を実施することとなっている。E2B(R3)のICSR IGがStep 4に到達したことから2013年にサーベイが実施された。対象はE2B(R3)の参加各極である。極めて複雑なプロセスであり通常のICHガイドライン開発に比べて組織間調整も含め長期間を要したが、得られた知見は以下のように要約された。

- ・ ICH要件に適う国際規格開発のためにはICHからSDO活動への直接的参加が必要
- ・ SDOプロジェクトの推進にはSDO固有の技術・知識が必要
- ・ ICH要件に適う規格の開発には相当の労力・時間・人的リソースが必要
- ・ リージョンの業務要件を満たすには各リージョンにおけるSDOプロセスの専門性が必要
- ・ 規格の一部をICH IGに取り込むことは可能
- ・ 国際規格自体の品質は満足できるもの
- ・ SDOプロセスにより臨床研究、薬事、医療の相互運用性に繋がる国際規格が開発される
- ・ M2はICH IG開発をどう支援し得るか役割と機能の明確化が必要
- ・ Backward and Forward Compatibilityの調和が必要

D. 考察

1. ICH E2B(R3)実装ガイド

ICH E2B(R3)がStep4に達し、各極における導入段階に移った。E2Bは2003年に設置され、約10年かけた長期の活動を行ってきた。SDOとの関係を含め道程は容易なものではなかった。今後ICHではIDMPをICSRに限定して用いるためE2B(R3)IWGに引き継がれ、各種IDMPの管理については、ICHではE2B(R3) IWGのSubgroupが担当することとなった。一見複雑とも思われるが、専門性に特化し組織が小さいだけ機動性も良く、スムーズに進むことが期待される。

E2B(R3)である新ICSRの国内導入については、通知が出され、2016年4月1日からの開始が示された。これから2年間でシステム開発を含めた準備として製薬企業と規制当局とのテストの実施を確実に進め、万全を期すことが求められる。特に新ICSRではHL7のメッセージを用いていることから、通知内容だけでは理解が十分得られない可能性もあり、10年前のE2B(R2)導入時と同様、より詳細な解説集であるグリーンブックなどが作成されることが望まれる。

さらに米国や欧州の導入準備状況や各極の独自仕様の部分を含めコンフリクトがないか検討が残っており、米国や欧州からの情報提供が遅れていることが懸念される。

2. 医薬品辞書

2.1 ISO-IDMP: 国内実装における課題

E2BでIDMPを使用することから、日本もIDMPの一部は利用することとなる。今後は日本もICH外グループの活動に参加し、IDMP規格のメンテナンス組織の選定や、日本独自要件に関してコスト面も考慮しながらメンテナンス組織との直接交渉を行っていく必要がある。実装のために必要な初期費用としては、主としてMPIDの附番・メンテナンスシステムのためのコスト、メンテナンス組織を活用するためのコストが必要となる。これらの費用の負担方法についても引き続き検討が必要となる。

2.2 各極の副作用自発報告データに基づく医薬品情報の比較

ISO-IDMPのICSRへの利用により、安全対策の促進が期待されるが、ICSRに基づく安全性評価の効率化の上では、さらに副作用関連の情報についても考慮が必要となる。そこで現行の各国副作用個別症例報告データを基に、横紋筋融解症を対象として各極における被疑薬情報の比較を行い、ISO-IDMPの実装の有益性ととも安全性監視活動推進のため考慮すべき情報について考察を行った。今後IDMPを利用したICSRの情報交換が実現すれば、安全性評価のための解析も容易となり、安全性監視活動の一層の推進に繋がると考えられる。なお、IDMP及びICSRに基づく情報から、さらに安全性評価プロセスの効率化を目指すには様々な副作用リスクに影響する要因についても考慮することが必要となる。例えば下記のような情報に関して、国際的に利用可能な既存のデータソースに関する情報提供や、新たなデータベース構築(特にiii、iv)についての検討が重要となると考えられる。

- i) 国別の市販後医薬品の承認状況
- ii) 添付文書の改訂情報（適応、承認用量等）
- iii) 薬物応答性に関わる遺伝的要因と人種差
- iv) 各極の副作用の診断基準

3. SDOプロセス関係

ICH M2ではICH IGのメンテナンス文書が開発され、大きな枠組みとしては整理された。しかし実装に至った後は、様々なレベルでの改訂が生じるため、今後の実運用の経験と並行してメンテナンスの仕組みを洗練させていく必要がある。SDOパイロットの開始にあたり事後的に評価することの必要性が指摘され、ICHでは2007年に評価基準が定められた。2013年にはE2B(R3)を対象としたサーベイが実施され、パイロットを通じて得られた知見が集約された。こうした知見を重ねてマネジメントシステムが洗練されていくと考えられる。

E. 結論

ICH E2B(R3)はICSRに制限してIDMPを利用していくためにE2B(R3)IWGとして活動が継続され、また維持管理組織との連携のためサブグループが形成され活動していくこととなった。関連するSDOとしては、ISO/HL7 ICSR規格の制定後はISOが中心となっている。CDISCは日米欧の規制当局への影響を強めてきており、今後E2B(R3)との摺り合わせが求められると考えられる。

国内ではE2B(R3)の導入に向けて2013年、通知が規制当局から発出された。新しいHL7のメッセージに基づいていることからグリーンブックなど、より詳しい解説が作成されることが望まれる。欧米との独自仕様部分についてはコンフリクトがないか早急に情報を得て対応されなければならない。

ISO-IDMPの国際調和における議論は当初の

ICSRに利用する範囲に限定されながらも、実装に向けての具体的な検討がICH内外のグループにて継続されることとなった。日本においても、今後もICH内外の活動を通じて各極との情報共有を図りながら、日本の実状に適した医薬品辞書システムの構築に向けて継続的な検討が重要となる。また今後のIDMPの実装が各国のファーマコビジランス活動をより効率的なものとするためにも関連情報の発信のあり方についても、さらなる検討が必要である。

E2B(R3) ICSRについては、ICH IGが発行され、SDOプロセスに関するサーベイが実施された。ICHとして最初のプロジェクトであり、組織間調整等も含め多くの労力と時間が費やされたが、現在継続中の、あるいは新プロジェクトに対する具体的な知見、lessons learnedを得ることができた。また、ICH M2ではSDOモニタリングとよばれる活動が開始されている。国際規格化と同時にICH IGの開発を進めるSDOプロジェクト支援のためのマネジメントシステムが今後とも重要課題である。

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: 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

該当なし

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

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(R3)が改めてICSRの国際標準規格を正式に発表し、EWGとしての活動を終了したが、M5の解散に伴い、ICSRに制限してIDMPを利用していくためにE2B(R3)IWGとして活動が継続され、また各種IDMPを管理するMOとの連携のため、さらにM2とともにE2B(R3)IWG内にSubgroupが形成され、それらがどのように活動していくか、また国内実装に向けたICSRの通知の内容と影響、さらにICH以外の関連するSDOの動向を明らかにすることを目的に本研究を実施した。方法としてはICH、HL7及びCDISCの会合に参加して資料を収集するとともに、ICSRの通知については独立行政法人医療機器総合機構のWebサイトから入手した。

結果としては、ICHのE2B(R3)IWG及びSubgroupによって医薬品関係のIDや用語に該当するIDMPについてICSRに限定して使用し、対象となる5つのIDMPについてICHのM2とともにSubgroupが管理組織であるMOと連携していくことから、専門性に特化して組織が小さい分だけ機動性が良くスムーズに進むことが示唆された。また関連するSDOにおいて、HL7との連携はRPS以外では無くなってきており、ISOが主要となってきた。ただしCDISCは独自に日米欧の特に規制当局への影響を強めてきており、今後特にE2B(R3)との摺り合わせが必要と考えられた。国内ではE2B(R3)の導入に向けて通知が発出されたが、HL7のメッセージングを利用していることからさらにグリーンブックなどより詳しい解説が役立つと思われる。また欧米との独自仕様部分についてはコンフリクトがないか早急に情報を得て対応される必要があると考えられた。

キーワード：ICH、ISO、HL7、ICSR、Standard

A. 研究目的

医薬品の安全性報告は標準的な様式によって国際間で迅速にやりとりされる必要があることから、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、同じICHの電子

的標準を決めるM2のグループとともに2001年にICSR項目およびその電子仕様について国際標準であるStep4となった(E2B(R2))。そして日本国内では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ICHにおいてE2B(R3)の開発が始まり、さらに2006年にはICH以外の標準化団体(SDO：Standard Development Organization)であるISO (International Standard Organization)やHL7 (Health Level Seven)も関与することとなった。そして

E2B(R3)では電子仕様も含めて再度ICSRのStep4に2013年11月に到達した。そのStep4として国際標準規格になるまでの課題解決やSDOとの協働であるプロセスを評価することが昨年の研究テーマであった。本年は、さらにICSRの国際標準規格制定後にどのように国内実装を進めていくかというImplementation Working Group (IWG)およびSubgroupとしての活動で、特に医薬品関係のIDや用語をどのように活用していくかという点、そしてICSRの通知の内容と影響、さらにICH以外の関連するSDOの動向を明らかにすることを目的に調査したので報告する。

B. 研究方法

1. ICSR 関連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ICH E2B (R3) およびM2のメンバー、HL7 RCRIM (Regulated Clinical Research Information Management)のグループおよび CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)本部から入手した。

(1) 対面会議としては以下の会合に参加
ICH ブリュッセル会合 2013年6月3日～6日
HL7 年会(ボストン) 2013年9月22日～27日
CDISC Interchange (東京) 2013年12月5日～6日

2. ICSR の通知の入手について

国内導入に向けたICSRの2013年7月8日付の通知「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドについて」は以下のPMDAのサイトから入手した。

http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy_icsr.htm

また日本独自の項目については2013年9月17日付の厚生労働省医薬食品局長通知「『薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について（副作用等の報告について）』及び『独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用報告について』の一部改正について」、厚生労働省審査管理課及び安全対策課の二課長通知「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用報告及び治験副作用等報告について」、そして独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査マネジメン

ト部長と安全第一部長と安全第二部長の三部長通知「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告の留意点について」も以下のPMDAのサイトから入手した。

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/iyaku_tuuchi.html#tuuchi

(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でも、また今後もない。

C. 研究結果

1. ICH E2B (R3) IWG/Subgroup について

ICHのICSRの仕様書が2012年11月にStep4として国際標準規格となっていることから Expert Working Group(EWG)の活動は終了したが、ICHのICSRで用いる医薬品関係のIDや用語についてはICHのM5が担当して開発してきた。しかし1)M5のメンテナンス費用が当初の想定以上でファーマコビジランスの効率化という費用対効果のバランスが崩れる可能性があること、2)M5の実装ガイド案の内容が不十分でStep3のパブリックコメントの実施が非現実的であること、3)EUの安全性監視の規制にあわせたM5の開発スケジュールに無理があるといった3点からM5が2013年6月のICH会合にて正式に解散が決定した。そこでICHのE2B(R3)によるICSRのために限定してISO IDMP (Identification of Medicinal Product) 規格の利用を決めることとなり、その役割をこれまでE2B(R3)EWGとして活動してきたメンバーから引き続きIWGとして担うことになった。ICHのE2B(R3)によるICSRのために限定して用いるISO IDMP規格におけるIDおよび用語は表1に示す。

表1. ICH E2B (R3)のICSRに用いるISO IDMP規格のID/用語と管理組織(MO: Maintenance Organization)

1. 用量単位の用語: Units of Measurement (ISO IDMP 11240)。MOはRegentstrief Institute。
2. 剤形・投与経路・表現単位の用語: Dosage Form, Route of Administration, Units of presentation (ISO IDMP 11239)。MOはEDQM。
3. 商品名のID: MPID (ISO IDMP 11615)。MOは存在せず地域ごとに実装。
4. 一般名のID: PhPID (ISO IDMP 11616)。MOは存在せず、成分・用量・剤形の3項目からアルゴリズムでIDを生成。
5. 成分名のID: Substance ID (ISO IDMP 11238)。MOはSRS。

ただしISO IDMPの各種標準規格をメンテナンスしているそれぞれの組織(MO: Maintenance Organization)との連絡や内容の評価など医薬品に関するIDや用語に関する専門性を要する部分については電子化を担当するICHのM2と連携を取りながら、E2B(R3)のIWG内にSubgroupを設けることとなった。またもともとICH外でM5実装ガイドとして作成していた文書をISO規格化する方向で議論が継続して進むことから、このICH外の状況を把握する役割もこのSubgroupが担当することとなった。

2. HL7年会の結果

HL7は国際的な医療情報の標準化を決めるSDOの主要な1つであるが、初日の主要なSDOが集まるセッションでは、医薬品関係のSDOの代表であるCDISCの代表やISOの薬事担当WG6のIDMP担当代表などは参加していなかった。また副作用報告などのICSRの議論は既に終了しており、その活動を担っていたHL7のPatient Safetyのグループも2013年6月6日に解散となった。医薬品を特定するIDMPの議論もISOと協調して開発する提案も、既にHL7にはSPL (Structured Product Labeling)という規格があるために、なぜ今IDMPが必要かという意見もあり、結局はIDMPにつ

いては議論を一旦差し戻されることになった。また次期e-CTDであるRPS (Regulated Product Submission)について標準案が提案されて投票結果が明らかとなったが、200件近くのコメントが集まり、今後調整が必要となった。RCRIMの会合もRPSの議論だけは参加者が30人以上と多くなったが、それ以外の議論では数人程度の参加しかなかった。

3. CDISC Interchange (東京) の結果

2013年のCDISCの活動の報告があり、主要の報告としては以下の事項がCDISCのPresidentであるKush氏からなされた。まず米国において2012年7月9日にオバマ大統領がFDA Safety and Innovation Act (FDASIA)という法律に調印し、医薬品やバイオ製品の予見可能で効率的な審査プロセスを維持するため必要なリソースをFDAに提供するというPrescription Drug User Fee Act (PDUFA)の再確認がなされた。そしてPDUFA Vが2012年10月1日～2017年9月30日までとして開始され、そのPDUFA Vの中で治験データの規制当局への電子申請の標準としてCDISCを使うようにガイダンスを作成予定であると2013年9月13日に下記のサイトにFDAが示した。

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/ucm368613.htm>

CDISCではICHのE2Bも対象に含まれているが、しかしCDISCが対象としているE2Bは一世代前のR2であり、最新のR3にはまだ対応されていなかった。

また欧州でも一般市民が治験データにアクセスできるようにする案を規制当局のEMAが2013年6月24日に発表し、その電子フォーマットとして将来的にはCDISC対応とする考えを示した。そのドラフトも下記のサイトに示された。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf

さらに日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構の北条理事が2016年に新薬申請の電子的フォーマットとしてCDISCを採用する計画を示した。

4. ICSR 通知について

(1) 「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガ

イドについて」(2013年7月8日付)の二課長通知 ICH E2B(R3)のICSRの国際規格としてICHの英語版サイト(<http://estri.ich.org/e2br3/index.htm>)に掲載されたのは表2の10種類である。そして国内通知(審査管理課長と安全対策課長の二課長通知)として7月8日に翻訳して公開されたのは、このうち「1. Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification」としての「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様」、 「3. Appendix I (B) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Backwards and Forwards Compatibility Recommendations」である「E2B(R2)及びE2B(R3)互換性の推奨」、そして「8. Appendix I (G) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Technical Information」である「技術的情報」の3種類となった。

表2. ICHの英語版公式サイトに公表された ICH E2B(R3)のICSR国際規格一覧

0. Summary of Document History 1. Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification 2. Appendix I (A) List of ICH ICSR schema file names (included in the IG) 3. Appendix I (B) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Backwards and Forwards Compatibility Recommendations 4. Appendix I (C) ICH ICSR Schema files 5. Appendix I (D) Reference Instances 6. Appendix I (E) Example Instances 7. Appendix I (F) ICH OID list and ICH code lists 8. Appendix I (G) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Technical Information 9. Appendix I (H) BFC conversion

(2) 「『薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について(副作用等の報告について)』及び『独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用報告について』の一部改正について」(2013年9月17日付)の局長通知

医薬食品局長通知において、ICHのE2B(R3)「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイド」における合意に基づき、市販後局長通知及び治験局長通知の一部が変更された。主な変更内容は、1)市販後局長通知及び治験局長通知の様式、2)「フレキシブルディスク又はCR-R (ROM)」を「CD-R (ROM) またはDVD-R (ROM)」となったことであった。なお適用時期も2016年4月1日(2019年3月31日までは従前例も可)と示された。

(3) 「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用報告及び治験副作用等報告について」(2013年9月17日

付)の二課長通知

再び二課長通知として、医薬品・医薬部外品及び化粧品に係る市販後副作用等報告及び治験副作用等報告の取扱い等について変更されることになった。これにより旧二課長通知（2006年3月31日付薬食審査発第0331022号・薬食安発第0331009号は廃止となった）。主な変更点はXML形式及びCD等の採用(やむを得ない場合は紙報告も可)としている。また新たな日本独自のJ項目、個別安全性報告の項目や確認応答（ACK）の項目についても示された。本適用も2016年4月1日（2019年3月31日までは従前例も可）とされた。

(4) 「市販後副作用等報告及び治験副作用等報告の留意点について」(2013年9月17日付)の三部長通知

上記の局長通知及び二課長通知を受けて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査マネジメント部長と安全第一部長と安全第二部長の三部長通知として、留意点が発出された。これにより旧二部長通知（2006年3月31日付薬機審査発第0331001号・薬機安発第0331001号）は廃止された。この三部長通知の主な内容は、用語の解説やJ項目と個別症例安全性報告の項目データとの対応付けやデータチェックなどである。なおJ項目のOIDや医薬品・剤形・投与経路等の識別子については追って通知されることになっているが、2014年2月末においてまだ通知されなかった。

D. 考察

ICHにおいてICSRの電子的標準規格を開発してきたE2B(R3)がStep4という国際標準規格の開発を終え、今後は各極における導入段階へと移った。2003年からEWGとして活動し、約10年かけて標準制定となったのは他のEWGには見られない長期の活動であったが、それだけSDOとの関係を含め困難な道程であった。その一方で医薬品関係のIDや用語について標準規格であるIDMPを開発してきたM5はStep3に到達せずに2013年6月に解散することとなり、この点もSDOとの関係の難しさを示すものと思われる。今後ICHではIDMPをICSRに限定して用いるためE2B(R3)IWGに引き継がれ、各種IDMPの管理については、各MOに依頼し、ICHではM2との連携のもとE2B(R3)IWG内の

Subgroupが担当することとなった。構図としては一見複雑とも思われるが、専門性に特化した組織が小さい分だけ機動性も良く、スムーズに進むことが期待される。その一方で、MOなどがICHの要求を満たさないというリスクも考えられるが、IDMPのISOでの規格化にはICH E2B(R3)のSubgroupメンバーが参加していることから、そのようなリスクは極めて小さいと思われる。

IDMPについてはHL7もJoint Initiative Council (JIC)の一員として関係することであるが、HL7の年會にISOのIDMPの代表が現れず、またCDISCの代表もHL7の年會に現れなかったことから考えて、SDO間の連携の主流はISOに一本化されつつあると考えられた。ただし次期e-CTDと位置づけられるRPSの議論はHL7内においてもまだ活発であるが、同様にSDOを活用したE2B(R3)やM5の経験を参考に対応していかれることが望まれる。

一方でCDISCはICHの枠の外で日米欧の規制当局を巻き込み、その影響力を拡大してきているが、ICSRについて旧様式のE2B(R2)のままであることから、改めてCDISC自身がICHやISO等との連携の必要が窺われた。

国内のE2B(R3)である新ICSRの導入については、正式に通知が出され、2016年4月1日からの開始が示された。これから2年間でのシステム開発を含めた準備として製薬企業と規制当局とのテストの実施を確実に進め、万全を期すことが求められる。特に新ICSRではHL7のメッセージングを用いていることから、通知内容だけでは理解が十分得られない可能性もあり、10年前のE2B(R2)導入の時と同様に、より詳細な解説集であるグリーンブックなどが作成されることが望まれる。

さらに米国や欧州の導入準備状況や各極の独自仕様の部分を含めコンフリクトがないかについても検討が残っているが、この点について米国や欧州からの情報提供が遅れていることが懸念される。

E. 結論

ICHのE2B(R3)が新しいICSRの国際標準規格を正式に発表し、EWGとしての活動を終了したが、M5の

解散に伴い、ICSRに制限してIDMPを利用していくためにE2B(R3)IWGとして活動が継続され、また各種IDMPを管理するMOとの連携のため、さらにM2とともにE2B(R3)IWG内にSubgroupが形成され活動していくこととなった。また関連するSDOにおいて、HL7との連携はRPS以外では衰退してきており、ISOが主要となってきた。ただしCDISCは独自に日米欧の特に規制当局への影響を強めてきており、今後特にE2B(R3)との摺り合わせが求められる。

国内ではE2B(R3)の導入に向けて2013年において次々と通知が規制当局から出された。ただ新しいHL7のメッセージングを利用していることから通知に加え、グリーンブックなどより詳しい解説が作成されることが望まれる。また欧米との独自仕様部分についてはコンフリクトがないか早急に情報を得て対応されなければならない。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

学会発表

1) 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ス開発フォーラム. p109. 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

平成25年度厚生科学研究費補助金（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

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、その後、ISOにおいて5つの医薬品辞書の標準規格(ISO-IDMP)が策定された(2012年11月)。本研究では、IDMPの国内導入を円滑に進める上での課題の整理及び対策の検討を行うことを目的として、本年度は、ICH内外における活動状況の調査ならびに日本が取り組むべき検討事項について整理を行った。ICH活動状況として、本年度はM5の解散があり(2013年6月ブリュッセル会合)、ICHとしては医薬品辞書の議論は当初の個別症例報告(ICSR)で利用する範囲に限定することとなり、ICSRを扱うICH E2Bの実装作業サブグループならびにICH外の活動グループにて検討することとなった。従って、日本においては、引き続きMPIDの国内実装に向けて、既存の医薬品コードの調査等の準備に取り組む必要がある。また、今後のISO-IDMPを用いた安全監視活動の推進に向けて、ISO-IDMPの実装により得られる有益性ととも、さらに考慮すべき課題について検討するため、今年度は現行の各国の個別症例報告データを利用し、安全対策上必要となる関連情報について考察を行った。

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)の検討が開始された。この医薬品辞書は、関連のICHトピックであるE2B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

ものでもあり、規制当局間において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た。

2007年より、M5の規格・電子仕様開発を標準開発団体(SDO)に委ねるSDOプロセスが導入され、ISOにおいて5つの辞書規格(ISO-IDMP)が検討され、2012年11月1日付で国際規格として成立した。その後もM5では、ISO-IDMP実装ガイドの作成、メンテナンス方式等について議論が続けられていたが、デ

一項目の増加や複雑化、実装に向けた各極のスタンスや既存の枠組みの整備状況の違いなどから、M5における議論は困難となり、M5は解散へと至った（2013年6月ブリュッセル会合）。これに伴い、医薬品辞書の議論は、ICSRを扱うICH E2Bの実装作業サブグループにおいて当初のICSRに利用する範囲に限定して検討することになった。また、各辞書のメンテナンス方法等についてはICH外の活動グループにて検討することとなった。

そこで、本年度は引き続き、ICH内外における医薬品辞書の実装及びメンテナンス方法等に関する議論状況について調査を行った。また、今後のISO-IDMPを用いた安全性監視活動の推進において、ISO-IDMPの実装により得られる有益性ととも、さらに考慮すべき課題について検討するため、現行の副作用個別症例報告データを用いて、日米欧州間の重篤副作用の被疑薬情報を比較し、さらに必要となる安全性関連情報について考察した。

B. 研究方法

1. 医薬品辞書の実装・メンテナンスにおける課題の調査（ICH関連情報）

本年度は、ICHブリュッセル会合(2013年6月1日～6月6日)及び大阪会合（2013年11月9日～14日）でのE2B実装作業グループ(E2B IWG)ならびにICH外の活動内容を調査し、IDMPの国内実装における課題を整理した。

2. 各極の副作用自発報告データに基づく医薬品情報の比較

日本医療情報センター（JAPIC）の提供する副作用報告データソースを用いて、重篤副作用として横紋筋融解症を対象に、以

下の手順にて、各国における自発報告件数とともに、横紋筋融解症発症を特徴とする被疑薬の検出のため、後述のシグナル値^{※1}の解析も行い、それぞれ上位にランクされる医薬品情報を抽出し、その背景要因等の比較を行った。

※1：今まで知られていなかった又は根拠が不十分であった有害事象と医薬品の因果関係の可能性に関する情報(WHOにおける定義)

(1) 解析条件

i) データソース

JADER（①日本）及び FAERS（②米国、③EU諸国）

ii) 調査対象期間

2008年～2012年の5年間

iii) 対象有害事象名（MedDRAのPT）

横紋筋融解症（PT:10039020）

iv) 医薬品の範囲

JADER：医薬品連番001

FAERS：第一被疑薬

v) シグナル検出

Proportional Reporting Ratios (PRR)法にて解析した。本手法は、注目医薬品の特徴的な副作用プロファイル、シグナル検出に有用な手法の一つとして、各国の規制当局において広く活用されている。

注目する医薬品-副作用の組み合わせ

	注目する副作用	その他の副作用	合計
注目する医薬品	n ₁₁	n ₁₂	n ₁₊
その他の医薬品	n ₂₁	n ₂₂	n ₂₊
合計	n ₊₁	n ₊₂	n ₊₊

$$\text{Proportional Reporting Ratios (PRR)} = \frac{(n_{11}/n_{1+})}{(n_{21}/n_{2+})}$$

(2) 解析項目

各有害事象について、過去5年間における