

報告件数、シグナル値(PRR)を解析し、それぞれ上位20の医薬品（但し症例数としては3例以上）をリスト化し、背景因子（年齢、性別、原疾患、主な併用薬）を調べた。

### (3)各極における副作用被疑薬の比較

上記（2）の解析結果を用いて、以下の項目について日米欧で比較した。

- ①副作用毎の報告割合
- ②過去5年間の報告数の推移
- ③報告件数またはシグナル値が共通の医薬品情報と背景要因、投与量
- ④報告件数またはシグナル値が異なる医薬品情報と背景要因、投与量

## C. 研究結果

### 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）

以下に、ICH（ブリュッセル・大阪会合）及びICH外における活動の進捗、ならびに国内の調査状況について報告する。

#### (1) E2Bサブグループの設置と役割

M5の解散に伴い、副作用報告における医薬品辞書の利用範囲は、当初のICSRで使用する項目に限定することとなり、これらの項目のID/用語については、ICSRを扱うE2B IWG内にサブグループを設けて検討することとなり、2013年7月にIWG及びサブグループ設立のコンセプトペーパーが承認された。また、ICH外ではISO-IDMPの実装ガイド作成やメンテナンス方式についての検討が進められていたが、大阪会合において、E2Bサブグループの役割やICH外活動との関係等が整理された。

E2B IWG及びサブグループは、各医薬品辞書のメンテナンス組織利用者であり、サブ

グループの役割としては、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情報交換のために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) ICH外グループにおける活動

ICH外グループは、ICH及びISO TC 215 WG6から独立した団体（主にFDA、EMAのメンバー）が参加し、各地域の要件を満たすために活動する共同体である。このグループが実質的なIDMP実装の準備を行うこととなり、メンテナンス候補組織との連絡、各地域におけるメンテナンス組織選定のための情報入手、規制当局への情報提供等を行う。なお、ICH E2Bには定期的に進捗状況を報告することとされている。

#### (3) ISO, HL7における活動状況

ISO IDMP 11238 (Substance ID) の技術仕様 (Technical Specification) 文書については、2013年12月に投票が行われた。これはM5においてこれまで実装ガイドとして作成されていたものと同様のものである。また、メンテナンスに関する技術報告書 (Technical Report 14872) も同様に2013年12月より、その他の規格 (ISO-IDMP 11239, 11240, 11615, 11616) のTS文書についても、順次投票開始が予定されている。これらの全ての文書は2014年10月までにISOで最終化される計画である。

HL7におけるISO IDMPのメッセージ開発

に関しては、HL7においてHL7規格である Common Product Modelをベースとして検討されていた。

#### (4) 各医薬品辞書のメンテナンスに関する議論

上述のように、各辞書のメンテナンス方式に関する議論は、M5解散後は、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、大きく2つの方式が検討されてきた。一つは各国で管理する方式であり、他方は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である。

以下に、現在検討されている各辞書のメンテナンス方式について記す。

- ①「MPID」:商品名に関するMPIDは、各国にてMPIDを附番する。
- ②「PhPID」:一般名に関するPhPIDについては、同じ「成分名」、「剤型」、「含量」の組み合わせに対して、世界共通の同じIDを附与する必要がある。そのため、同じ項目の組み合わせに対して共通のIDが附与されるアルゴリズムを作成し、そのアルゴリズムにより生成されたIDを附与する方向で検討されており、そのテストがFDAにて進行中である。
- ③「Substance ID」:成分名のIDについては、米国のsubstance登録システム (Substance Registration System : SRS)の利用が候補として議論されており、現在ISO規格にあわせたシステム更新が検討されている。
- ④「Dose form, Route of administration, Units of presentation」:投与経路、剤型、表現単位等については、メンテナンス候補組織として欧州医薬品品質管理部門 (EDQM)が検討されている。

⑤「Units of measurement」:用量単位の辞書については、United Code for Units of Measure (UCUM) をベースとして利用することとされ、UCUMの管理組織である Regenstreif InstituteにICHとしてメンテナンスを依頼する方向で検討されている。

なお、今後これらの組織 (SRS, EDQM, Regenstreif Institute) がメンテナンス組織として妥当かどうかICHにおいて検討していく予定である。

## 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

### (1) 横紋筋融解症の自発報告に関する国際比較

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 (図1 A&B)。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) (図1 C)。

### (2) 報告数・シグナル値上位の医薬品と背景因子

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 (図2A)、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 (表1)。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

(図3 A &B)。

シグナル値 (PRR) の上位20に関しても、各極共通で高脂血症薬が多く (図2B)、また抗菌・抗ウイルス薬も次いで多いが、医薬品成分の種類は各極で異なる (表2)。また、報告件数及びシグナル値ともに高い医薬品は、各極ともに高脂血症薬が主体であった (表1&2)。

### (3) 主な高脂血症薬のシグナルの比較

次に、横紋筋融解症の被疑薬として主要な高脂血症薬 (スタチン系及びエゼチミブを含む) についてシグナル値を比較した結果、各極ともに、シンバスタチン、ピタバスタチンで高く、フルバスタチンが低い傾向にあった。なお、異なる傾向として、アトルバスタチンは日本で高いが、エゼチミブは米国で高く、プラバスタチンは欧州で低い傾向にあった (表3)。

### (4) 各極共通で報告の多い高脂血症薬による横紋筋融解症の背景比較

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 (図4、表4)。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)。

### (5) 一極に特徴的な被疑薬

報告数またはシグナル値が一極のみで上位10にランクされる被疑薬として、レボフロキサシン (件数) が日本において、ネララビン及びダクチノマイシン (シグナル値) は米国に特徴的に認められた。また、オランザピン、シプロフロキサシン及びガバペンチンは、欧州で報告件数は多いが、シグナル値としては比較的 low (2.5~3.5)、日本のシグナル値もほぼ同程度であった (1.9~4.4)。なお、クエチアピン及びメトホルミンは、欧米で報告件数は多いが、シグナル値は有意ではなく ( $\leq 2$ )、日本のシグナル値の方が高かった ( $\geq 3.5$ ) (表5)。

### (6) 日本でシグナル値が高い医薬品の背景比較

上述のように、欧米での報告ではシグナル値が低い被疑薬でも、日本ではシグナル値が比較的高い場合がある。報告数が少ない段階ではシグナル値は不安定であるが、安全対策上、注視すべき場合があるため、その背景要因を調べることは重要となる。ここでは、クエチアピン (日本 vs. 米国) とメトホルミン (日本 vs. 欧州) を例に取り上げ、症例の背景について比較した。

何れの被疑薬についても、性別の割合に差はみられないか、年齢については、日本は

平均して高齢者の割合が高かった（図5）。クエチアピンの併用薬剤としては、両極ともに他の向精神薬が主体であるが、成分は日本と米国では異なっており、日本では、CYP3A4阻害作用のあるフルボキサミンとの併用も見られた（表6）。メトホルミンとの併用薬についても、両極ともに他の糖尿病薬、抗血栓薬、高脂血症薬が主体で、CYP3A4阻害作用のあるアトルバスタチンとの併用も見られた。なお、投与量は、いずれも日本の方が低用量であった（表7）。

## D. 考察

### 1. ISO-IDMP: 国内実装における課題 （医薬品辞書の対応）

M5解散後は、日本はICH外の活動には参画はしていなかったが、E2BにおいてIDMPを使用することに日本も合意したことから、日本もIDMPの一部は利用することとなる。そのため、今後は日本もICH外グループの活動に参加し、各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、また、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。また、MPIDの国内実装に関しては、既存の医薬品コードの利活用性も含め、どのようなルールでMPIDを附与していくか、また既存のコードとの関連づけをどのようにしていくか等の検討も必要と考えられる。

### 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

今後、ISO-IDMPのICSRへの利用により、安全対策の推進が促進されるものと期待されるが、これと関連して、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、本年度は、現行の各国の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（報告件数やシグナル値）の比較を行い、ISO-IDMPの実装における有益性ととも、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。

#### （1）横紋筋融解症報告の国際間の特徴

各国共通に報告数も多くシグナルも高い被疑薬として、スタチン系の高脂血症薬、向精神薬、解熱鎮痛薬等があげられる。背景（年齢・性別）や併用薬のカテゴリーは概ね共通しているが、降圧剤等の併用薬の種類については各極で特徴がある。日本は欧米に比較し、被疑薬の投与量は少ないが、横紋筋融解症の全副作用報告に対する割合は高い傾向にある。このことから、日本人は、横紋筋融解症の発症リスクがより高い可能性も考えられるが、これについては、横紋筋融解症については、世界的に統一的な診断基準が無いことから、欧米ではより重篤な症例に報告が限定されている可能性もある。そのため、リスク比較のためには、クレアチンキナーゼ等の検査値を用いた薬剤疫学的解析が必要と考えられる。

また、欧米の自発報告ではシグナル値は有意ではなくとも、日本でシグナル値が高い場合がある。その要因として、症例の背景、適応や併用薬の種類の違い、遺伝的な応答性の人種差に起因する可能性を考慮すべきである。クエチアピンやメトホルミンの事例では、日

本の報告例には高齢者層が多く、併用薬の種類も異なっていたことから、今後も、海外の安全性情報に注意しつつ、上記のリスク要因を考慮しながらリスク評価を行うことが重要と考える。

## (2) 自発報告データベースの現状とISO-IDMPの有用性

自発報告を利用したシグナル検出において、現行のデータベース利用における問題点としては、重複報告が多いこと（特にFAERS）に加え、医薬品名の記載（商品名、成分名）が不統一であることから、これらを成分名に変換する辞書が必要である点が挙げられる。また、投与量の単位などの記載方法も不統一であるなど、解析・評価用のデータソースとしての限界が残されている。一方、今後、ICSRにおいてISO-IDMPを使用されれば、医薬品の一般名、成分名が統一化され、各極間での被疑薬情報の交換、ならびにリスク評価のための解析作業が非常に容易となる。

## (3) 安全対策推進において考慮すべき課題

今後ISO-IDMPが各国で実装され、各国の自発報告データベースに反映されれば、シグナル検出の精度向上・迅速化が促進されるものと期待される。つまり、IDMPを利用したICSRによる円滑な情報交換が実現すれば、その後の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ものと考えられる。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上では、さらに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

特に、iii) 及びiv)については、新たなデータソースの構築が必要となると考えられる。

## E. 結論

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。そのため、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、関連情報の発信の在り方についても、さらなる検討が必要なものと考えられる。

## 参考文献

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症（平成18年11月 厚生労働省）

## 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



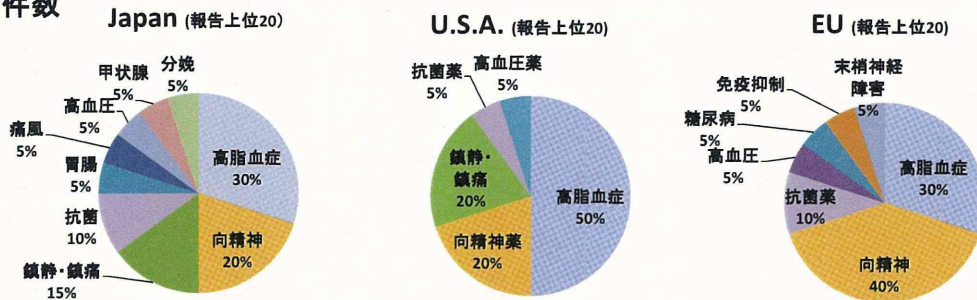
図1 横紋筋融解症報告医薬品の三極における5年間の推移の比較

表1 三極の横紋筋融解症報告件数上位20の医薬品の比較 (2008~2012)

順位	Japan			U.S.A.			EU		
	医薬品名	適応	件数	医薬品名	適応	件数	医薬品名	適応	件数
1	<i>atorvastatin</i>	高脂血症	130	<i>simvastatin</i>	高脂血症	767	<i>simvastatin</i>	高脂血症	596
2	<i>rosuvastatin</i>	高脂血症	92	<i>rosuvastatin</i>	高脂血症	379	<i>atorvastatin</i>	高脂血症	157
3	<i>pitavastatin</i>	高脂血症	49	<i>atorvastatin</i>	高脂血症	165	<i>rosuvastatin</i>	高脂血症	65
4	<i>bezafibrate</i>	高脂血症	41	<i>ezetimibe</i>	高脂血症	163	<i>metformin</i>	2型糖尿病	53
5	<i>pravastatin</i>	高脂血症	38	<i>daptomycin</i>	感染症	66	<i>olanzapine</i>	精神病的障害	53
6	<i>pregabalin</i>	神経障害性疼痛	31	<i>lovastatin</i>	高脂血症	50	<i>ciprofloxacin</i>	感染症	40
7	<i>risperidone</i>	統合失調症	31	<i>pregabalin</i>	糖尿病性神経障害	43	<i>fenofibrate</i>	高脂血症	38
8	<i>ezetimibe</i>	高脂血症	30	<i>quetiapine</i>	双極性障害	42	<i>ezetimibe</i>	高脂血症	35
9	<i>levofloxacin</i>	気管支炎	30	<i>gemfibrozil</i>	高脂血症	39	<i>gabapentin</i>	末梢性神経障害	34
10	<i>ritodrine</i>	分娩開始切迫	30	<i>choline</i>	高脂血症	36	<i>risperidone</i>	統合失調症	33
11	<i>herbal extract nos</i>	筋痙攣・鎮痛	29	<i>pravastatin</i>	高脂血症	36	<i>valproic acid</i>	双極性障害	30
12	<i>allopurinol</i>	痛風	27	<i>lamotrigine</i>	双極性障害	34	<i>clarithromycin</i>	感染症	29
13	<i>aripiprazole</i>	統合失調症	27	<i>nicotinic acid</i>	高脂血症	30	<i>clozapine</i>	統合失調症	29
14	<i>garenoxacin</i>	気管支炎	26	<i>paracetamol</i>	疼痛	25	<i>sertraline</i>	うつ病	29
15	<i>propofol</i>	全身麻酔	26	<i>fenofibrate</i>	高脂血症	23	<i>ciclosporin</i>	腎移植	28
16	<i>blonanserin</i>	統合失調症	24	<i>hydrochlorothiazide</i>	高血圧	21	<i>lamotrigine</i>	てんかん	28
17	<i>donepezil</i>	認知症	24	<i>aripiprazole</i>	双極性障害	20	<i>venlafaxine</i>	うつ病	28
18	<i>famotidine</i>	胃腸潰瘍	23	<i>duloxetine</i>	うつ病	20	<i>haloperidol</i>	統合失調症	27
19	<i>thiamazole</i>	バセドウ病	22	<i>fentanyl</i>	疼痛	20	<i>hydrochlorothiazide</i>	高血圧	26
20	<i>valsartan</i>	高血圧	21	<i>propofol</i>	鎮静	19	<i>fluvastatin</i>	高脂血症	23

斜字: 各極共通で報告件数の多い医薬品

(A) 報告件数



(B) シグナル値

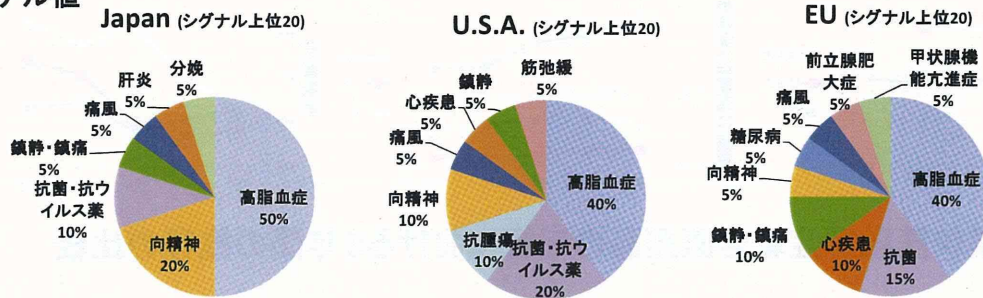


図2 三極の横紋筋融解症報告上位20の医薬品分類 (2008~2012)

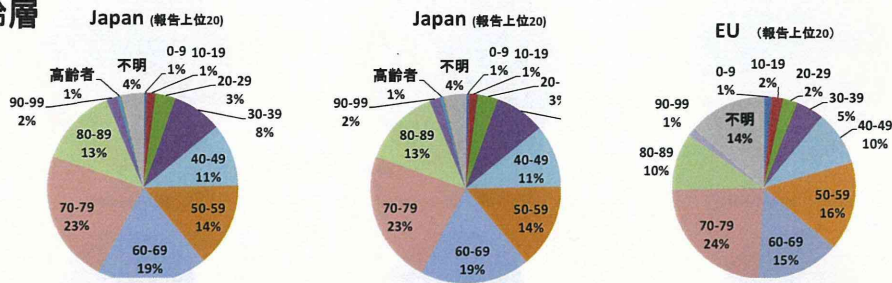
表2 三極の横紋筋融解症シグナル(PRR)上位20の医薬品 (2008~2012)

順位	Japan			U.S.A.			EU		
	医薬品名	適応	PRR	医薬品名	適応	PRR	医薬品名	適応	PRR
1	colchicine	痛風	55.6	gemfibrozil	高脂血症	79.2	<i>simvastatin</i>	高脂血症	24.5
2	bezafibrate	高脂血症	55.1	nelarabine	急性白血病	77.7	gemfibrozil	高脂血症	23.9
3	pitavastatin	高脂血症	45.4	daptomycin	感染症	53.1	colchicine	痛風	16.9
4	<i>simvastatin</i>	高脂血症	34.6	<i>ezetimibe</i>	高脂血症	50.8	<i>rosuvastatin</i>	高脂血症	13.9
5	<i>pravastatin</i>	高脂血症	33.4	lovastatin	高脂血症	50.3	fenofibrate	高脂血症	11.9
6	atorvastatin	高脂血症	28.5	<i>simvastatin</i>	高脂血症	48.9	<i>ezetimibe</i>	高脂血症	11.7
7	<i>rosuvastatin</i>	高脂血症	27.2	ketoconazole	感染症	41.1	atorvastatin	高脂血症	11.3
8	probucol	高脂血症	23.0	dactinomycin	横紋筋肉腫	38.8	phenylephrine	心疾患	10.5
9	<i>ezetimibe</i>	高脂血症	19.6	pitavastatin	高脂血症	32.9	ranolazine	狭心症	8.8
10	fenofibrate	高脂血症	13.4	<i>pravastatin</i>	高脂血症	32.2	fluvastatin	高脂血症	8.6
11	propofol	全身麻酔	11.8	ranolazine	狭心症	31.9	clomipramine	うつ病	7.8
12	ritodrine	分娩開始切迫	11.6	suxamethonium	筋弛緩療法	28.0	doxepin	感染症	6.8
13	fluvastatin	高脂血症	11.4	darunavir	HIV感染	23.3	daptomycin	感染症	6.3
14	famciclovir	ウイルス感染	11.0	<i>rosuvastatin</i>	高脂血症	21.8	ketoconazole	感染症	6.3
15	blonanserin	統合失調症	10.6	metamfetamine	多動性障害	21.1	<i>pravastatin</i>	高脂血症	5.4
16	sitafloxacin	感染症	10.6	febuxostat	痛風	19.8	propofol	鎮静	5.4
17	levomepromazine	統合失調症	10.3	choline	高脂血症	18.5	thiamazole	甲状腺機能亢進	5.1
18	clonazepam	統合失調症	10.0	benzathine benzylpenicillin	感染症	18.4	morphine	疼痛	4.8
19	di-methionine	慢性肝炎	9.5	fluvoxamine	うつ病	16.8	glimepiride	糖尿病	4.8
20	perospirone	統合失調症	9.3	propofol	鎮静	14.5	alfuzosin	前立腺肥大症	4.6

斜字: 各極共通でシグナル値の高い医薬品



(A) 年齢層



(B) 性別

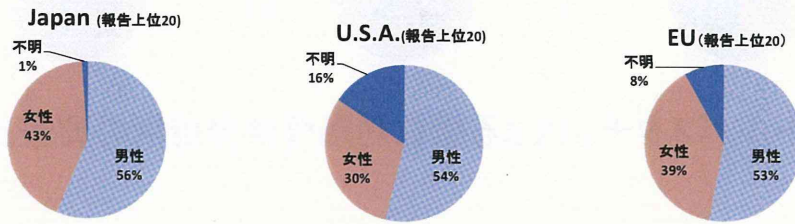


図3 三極の横紋筋融解症報告上位20の症例背景(2008~2012)

表3 主な高脂血症薬の横紋筋融解症シグナルの比較

	Japan		U.S.A.		EU	
	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR
<i>atorvastatin</i>	130	28.5	165	9.05	157	11.3
fluvastatin	19	11.4	1	6.53	23	8.6
pitavastatin	49	45.4	7	32.9	2	17.7
pravastatin	38	33.4	36	32.2	18	5.4
<i>rosuvastatin</i>	92	27.2	379	21.8	65	13.9
simvastatin	6	34.6	767	48.9	596	24.5
<i>ezetimibe</i>	30	19.6	163	50.8	35	11.7

斜字: 各極共通で報告数の多い医薬品  
 太字: スタチン系のシグナル上位3(各極内)  
 赤枠: 他極との差が2倍以上

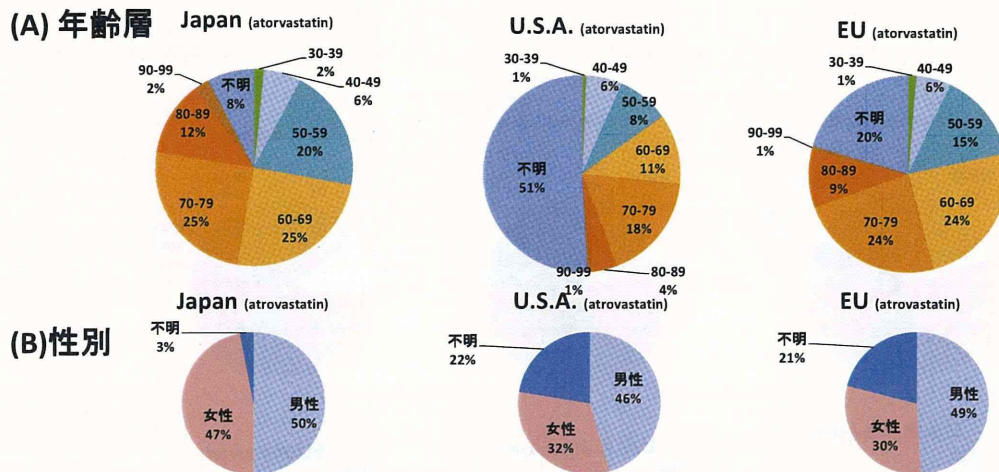


図4 アトルバスタチンによる横紋筋融解症発症例の背景比較

表4 アトルバスタチンによる横紋筋融解症発症例の投与量・併用薬の比較

	Japan	USA	EU
投与量: mg/回	5, 10	10 - 80	10 - 80
併用薬(上位5):件数	amlodipine 21	acetylsalicylic acid 20	acetylsalicylic acid 59
	acetylsalicylic acid 20	metoprolol 8	fusidic acid 51
	allopurinol 11	clopidogrel 8	bisoprolol 26
	valsartan 10	furosemide 8	furosemide 24
	furosemide 10	potassium chloride 8	clopidogrel 24
	nifedipine 10		
	lansoprazole 10		

青字: 降圧剤・利尿薬

橙字: 抗血栓薬

紫字: 痛風薬

表5 一極に特徴的な横紋筋融解症報告の医薬品

	Japan		U.S.A.		EU	
	件数	PRR	件数	PRR	件数	PRR
levofloxacin	30	4.09	5	0.37	2	0.71
quetiapine	16	3.45	42	0.71	21	1.73
nelarabine	2	0.91	6	77.7	-	-
dactinomycin	1	2.43	5	38.8	-	-
metformin	9	4.7	6	0.66	53	1.67
olanzapine	18	4.4	17	2.77	53	2.81
ciprofloxacin	3	1.91	9	1.16	40	2.49
gabapentin	3	2.31	3	0.27	34	3.46

赤枠：一極のみで報告またはシグナルが上位10（他極は20位以降）

赤太字：日本のみでシグナルが高い（PRR $\geq$ 2）医薬品

-：報告なし

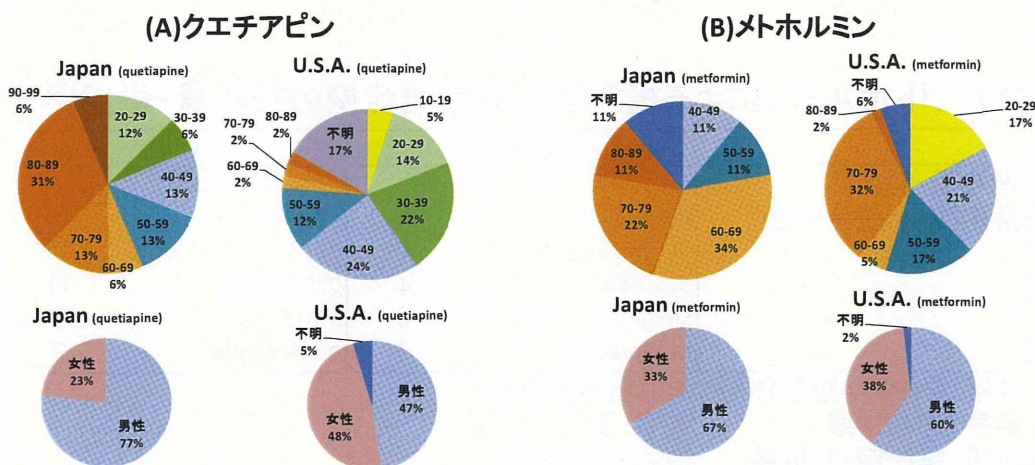


図5 日本で横紋筋融解症シグナルの高い医薬品の背景

表6 クエチアピンによる横紋筋融解症発症例の投与量・併用薬

	Japan		USA	
投与量: mg/回	25 - 200		25 - 600	
併用薬(上位5):件数	sennocside	5	clonazepam	10
	valproic acid	4	alprazolam	9
	risperidone	4	fluoxetine	8
	zopiclone	3	gabapentin	7
	nitrazepam	3	valproic acid	7
	fluvoxamine	3		

斜字: CYP3A4阻害作用の知られる医薬品

赤字: 向精神薬

表7 メトホルミンによる横紋筋融解症発症例の投与量・併用薬

	Japan		EU	
投与量: mg/回	250, 500		500-5600	
併用薬(上位5):件数	glimepiride	6	ramipril	17
	acetylsalicylic acid	4	acetylsalicylic acid	15
	atorvastatin	4	glimepiride	11
	sitagliptin	3	atorvastatin	9
	rabeprazole	3	amisulpride	9

斜字: CYP3A4阻害作用の知られる医薬品

赤字: 向精神薬

青字: 降圧剤・利尿薬

橙字: 抗血栓薬

茶字: 高脂血症薬

緑字: 糖尿病薬

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

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	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



# 医工連携部

Cooperative Unit of Medicine and Engineering Research

## 講座名 診療プロセスのリスク低減支援システムの開発

英文講座名 The development of the risk reduction support system of the medical examination and treatment process

### 演題名: 電子的副作用報告に関するICH国際仕様標準の検証

演者名: 小出 大介

【はじめに】国際的に医薬品等の安全性情報ICSR(Individual Case Safety Report)を交換し、迅速に対応するためには電子的な伝達が有効である。その国際規格の仕様改訂版がICHと&HL7の協力のもとに進められている。そこで模擬症例を基にこのICH国際仕様標準を検証することを目的に本研究を実施した。

(平成24年度において、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)を受け、実施した研究の成果である)

【方法】ICH版ICSR implementation guide (IG) ver.2.46の取得( <http://estri.ich.org/new-icsr/index.htm>)

ISO&HL7版ICSRドキュメントの取得:HL7のサイトからICSRドキュメントをダウンロードして解凍

([www.hl7.org/documentcenter/public/ballots/2010SEP/downloads/JIC\\_ICSR\\_HPRR4ICSR\\_R1\\_N2\\_2010SEP.zip](http://www.hl7.org/documentcenter/public/ballots/2010SEP/downloads/JIC_ICSR_HPRR4ICSR_R1_N2_2010SEP.zip))

模擬症例を20種類用意し、インスタンスを作成して比較評価

表1. 模擬症例の主な特徴(20種類)

XML	主な特徴	XML	主な特徴
1001.xml	死亡、剖検あり	1011.xml	医薬品の投与期間が期間(日)のみ
1002.xml	死亡、剖検なし	1012.xml	医薬品の投与期間が期間(年)のみ
1003.xml	文献からの報告	1013.xml	医薬品の投与期間が頓用(as necessary)、検査のコメント
1004.xml	試験からの報告	1014.xml	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
1005.xml	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	1015.xml	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
1006.xml	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	1016.xml	症例15について、子の報告として作成
1007.xml	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	1017.xml	再投与の結果、有害事象が再発した症例
1008.xml	過去の治療歴に開始、終了、継続あり	1018.xml	臨床試験中の有害事象で、開鍵前の報告
1009.xml	過去の治療歴に開始、終了、継続あり	1019.xml	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
1010.xml	医薬品の投与機関が開始(年)、終了(年)、期間(日)あり	1020.xml	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

#### 【結果】

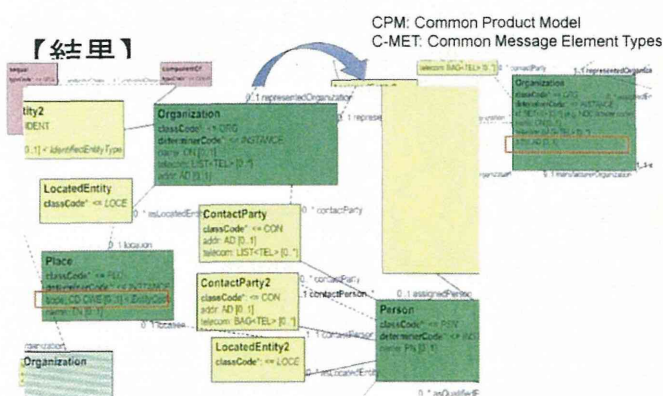


図1. モデル上の問題

- 値がない場合でも、R-MIM上必須で、適切なコードや空要素またはnullFlavorが必要な箇所がある。ただしスキーマエラーは無し
- 国名表記でコード型ではない項目がある  
(CPM C-MET内で、ProductEventの発生場所をLocationとして記述できなくなった) B.4.k.2.4「医薬品を入手した国の識別」

図2. 表現上の問題

```

<effective Time>
<comp>
B.4.k.4.r.4「投与間隔単位数」
B.4.k.4.r.5「投与間隔の定義」
</comp>
<effectiveTime>
<comp>
B.4.k.4.r.6「医薬品の投与開始日」
B.4.k.4.r.7「医薬品の投与終了日」
</comp>
<comp>
B.4.k.4.r.8a「医薬品投与期間(数)」
B.4.k.4.r.8b「医薬品投与期間(単位)」
</comp>

```

compが2つ以上の場合(現状)

```

<effectiveTime xsi:type="SXPR_TS">
  <comp xsi:type="PIVL_TS">
    <period value="1.0" unit="d"/>
  </comp>
</effectiveTime>

```

compが1つの場合

```

<effectiveTime xsi:type="PIVL_TS">
  <period value="1.0" unit="d"/>
</effectiveTime>

```

compが無い場合はeffectiveTimeのnullFlavor属性を使用

図2. 表現上の問題

- SXPR\_TS型への対応(2つ以上のcompを要す) effectiveTime/comp要素が1つしか存在しない場合にデータ型を変更

【結論】検証ではHL7の必須項目など事前対応を要したが、エラーは無かった。しかしHL7のモデル(特にCMET)は汎用性があり、また様々な団体も関与するため、細かな変更は困難である。そのため詳細なルールは実装ガイドで示す必要がある。

