

平成25年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等規制・ユティリティ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

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 プリュッセル会合 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](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](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. 用量単位用語: Units of Measurement (ISO IDMP 11240)。MOはRegentstrief Institute。
2. 剤形・投与経路・表現単位用語: 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](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が

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

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Summary of Document History</li> <li>1. Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification</li> <li>2. Appendix I (A) List of ICH ICSR schema file names (included in the IG)</li> <li>3. Appendix I (B) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Backwards and Forwards Compatibility Recommendations</li> <li>4. Appendix I (C) ICH ICSR Schema files</li> <li>5. Appendix I (D) Reference Instances</li> <li>6. Appendix I (E) Example Instances</li> <li>7. Appendix I (F) ICH OID list and ICH code lists</li> <li>8. Appendix I (G) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) Technical Information</li> <li>9. Appendix I (H) BFC conversion</li> </ul> |
|---|

(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Subg

roup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の年会にISOのIDMPの代表が現れず、またCDISCの代表もHL7の年会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。

