

医薬品規制情報の国際規格化に関する研究

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学 教授）
研究協力者：矢花 直幸（医薬品医療機器総合機構 審査役）
渡邊 卓（医薬品医療機器総合機構 情報システム専門員）
竹田 寛（医薬品医療機器総合機構 審査専門員）
庄本 幸司（フレゼニウスカービジャパン株式会社）

研究要旨

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、医薬品規制情報に関わる電子仕様の国際規格開発を標準開発団体（Standard Development Organization：SDO）に委ね、これに基づいたICH実装ガイド（Implementation Guide：IG）を作成するSDOプロセスを定めている。本分担報告では、これまで実施されてきた医薬品個別症例安全性報告（ICSR）、医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）、およびeCTD改訂（Version 4.0）のためのSDOパイロット/プロジェクトの状況について要約する。また、ICSRについては、すでにICH実装ガイドが最終段階（Step 4）に達しており、担当EWGであるE2B（R3）に対するサーベイが実施された。本報告では同サーベイにより得られた知見について報告する。さらに、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、ICH IGのメンテナンス等のためのSDOモニタリングとよばれる活動、および電子文書フォーマットに関わる議論について調査結果を報告し、課題について考察する。

キーワード：医薬品規制情報、国際規格、SDOプロセス、ICH実装ガイド、電子書式

A．研究目的

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、標準開発団体（Standard Development Organization：SDO）に電子仕様の国際規格開発を委ね、その規格に基づいてICH実装ガイド（Implementation Guide：IG）を策定するSDOパイロットが実施されてきた。対象はE2B（R3）専門家会議（EWG）のトピックである医薬品安全性報告（ICSR）と、M5 EWGのトピックである医薬品辞書のためのデータ項目及び基準（IDMP）の2つである。また、M8 EWGによるeCTDの改訂（Version 4.0）の開発がSDOプロジェクトとして進行中である。さらに、ICHではM2 EWGにより、医薬品規制情報の電子標準をESTRI Recommendation

として定められているが、そのうちの電子文書について検討がなされている。

本分担報告では、SDOパイロット（プロジェクト）、SDOプロセスを支援する各種文書、SDOモニタリング活動、E2B（R3）へのサーベイ、並びに電子文書に関する議論について調査した結果を報告する。

B．研究方法

下記の各EWGにおけるSDOパイロット/プロジェクトを対象に動向を調査する。

- E2B（R3）：医薬品個別症例安全性報告（ICSR；Individual Case Safety Report）
- M5：医薬品辞書のためのデータ項目及び基準

表1 SDOプロセスによる規格開発の状況

プロジェクト	E2B (R3) : 医薬品個別症例 安全性報告 (ICSR)	M5 : 医薬品辞書のためのデ ータ項目及び基準 (IDMP)	M8 : eCTD (RPS)
プロジェクト開 始時点でのHL7 規格の開発状況	SDOパイロット開始時点 で、HL7ではHL7 ICSR規格 を開発中であった。	IDMP自体に相当する規格 はない。	SDOプロセス開始時点で HL7ではRPSを開発中であ った。
ISOへの提出と Joint Initiative (JI)	HL7からHL7 ICSR規格草案 をISOへ提出。JIの審議項目 となる。JIの審議参加団体： ISO、CEN、HL7、CDISC	新規作業項目としてISOに 提出。JIの審議項目となる。 JIの審議参加団体：ISO、 CEN、HL7、CDISC、IHTSDO	ISOには未提出
ISO 規格の発行 状況	ISO国際規格発行 (2011年11月)	ISO国際規格発行 (2012年11月)	
ICH 実装ガイド (ICH IG) の開 発段階	ICH IG Step 2到達 (2011年6月) ICH IG Step 4到達 (2012年11月)	2013年6月ICH M5解散 ICSRにスコープを限定し E2Bで検討開始	ICH IGのStep 2草案の開発 中

ICSR及びIDMPIはSDOプロセスのパイロットとして着手された。eCTD (PRS) はパイロットではない。

(IDMP : Identification of Medicinal Product)

- M8 : eCTD (electronic Common Technical Document) Version 4.0

また、ICH M2におけるSDO支援文書開発、SDOモニタリング活動、電子文書書式に関する議論等を調査する。

C. 結果

1. SDOプロジェクトの状況

ICH SDOプロセスでは、ICHの要件をSDOに提出して、電子仕様規格の開発はSDOに委ね、ICHではICH IGを策定する。SDOプロセスとして、これまで直接的に関わっているSDOはISO/TC215とHL7のみである。

ISO国際規格 (International Standard : IS) は世界の国々で採用されることに意義があることから、細部に至る仕様まで定めることは難しい。すなわち、一般性があると同時に詳細については様々な実装が可能となり得る。ICH IGは、SDOの規格を参照しつつ、業務要件に基づいて具体的な使い方の詳細を定め、説明するものである。

SDOパイロット (プロジェクト) の状況を表1に示す。ICSRについては、2011年11月にISO規格が制定され、ICH IGは2012年11月にStep 4に到達している。IDMPについては2012年11月にISO規格が制定されている。2013年6月、IDMP全体についての活動 (ICH M5) に代えて、ICSRに範囲を限定したE2Bにおける活動として検討されることとなった。もう一つのSDOプロジェクトとして、ICH M8 EWGによるeCTDがある。HL7では対応する規格としてRPS (Regulated Product Submission) が開発中であったことから、ICHから要件を提出し、規格草案をテストフィードバックを行いながら、HL7でRPSの規格開発が進められてきた。ICHではICH IGの策定が進められている。

SDOプロセスは詳細については一様でなく、プロジェクト開始時点でSDOに同等の規格 (規格草案) が存在するか、既にICHで電子仕様が策定されているか、どの段階からISO審議にかけるかなど、プロジェクトにより異なっている。

2. SDOプロジェクト支援文書

ICH M2 EWGでは、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、各種ベストプラクティス等の文書を開発している。

図1は、SDOプロジェクトを支援する主な文書である。①～④はプロジェクトを直接的に支援する文書である。⑤は進行中の、⑥は終了後のマネジメントに関する文書で、⑦はプロジェクト終了後の評価のためのサーベイ様式である。

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

図1 SDOプロジェクト支援文書

図2は、SDOプロセスと、各種文書の関係を示している。それぞれの文書は、先行するプロジェクトの経験及び知見を蓄積して、新規あるいは進行中のプロジェクトを支援するためのものである。さらに、経験を経て得られた知見により、随時見直して改訂していくべきものとされている。

3. プロジェクトのサーベイ結果

ICHパイロットの終了後には、評価を行うべきとしてICHでは表1に示す評価基準が設けられている。ICH E2B (R3) のICH IGがStep 4に達したことから、2013年にE2B(R3)に対するサーベイが実施された。サーベイ様式は、表2の評価基準に基づいて策定されている。

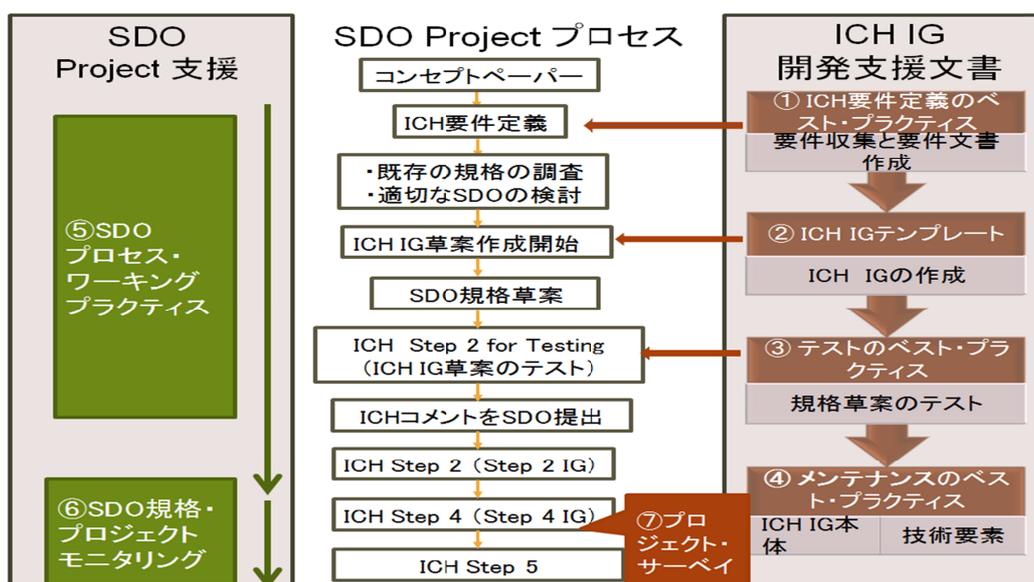


図2 SDOプロセスとSDOプロジェクト支援文書

表2 SDOパイロット評価基準

評価基準	評価項目
基準 1	SDO技術仕様におけるICH要件
基準 2	ICH EWGsの人的リソース
基準 3	ICHステップ・プロセスの遂行
基準 4	ICH実装ガイドへの国際規格サブセットの取り込み
基準 5	ICHリージョンにおける実装の実現可能性- コピーライトと機密性
基準 6	ICHリージョンにおける実装の実現可能性- 言語
基準 7	ICHの観点からみた規格のクオリティ
基準 8	規格開発に要した時間
基準 9	ICHリージョンにおけるレギュレーションとしての実現可能性、既存のデータとの互換性

サーベイの結果、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プロセスの理解と専門性が必要
- 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
- 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
- 実装に至ってないため今後検討する必要あり

4 . SDOモニタリング

SDOプロジェクトが終了し、ICH IGが公表された後、ICH IGの改訂には、様々な要因が影響してくる。

他方、多くの関係者がSDOの活動に関与しており、そこから得られる情報を統合的に把握することにより、できるだけ時宜を得た改訂を行っていくことが考えられる。この活動はSDOモニタリングとよばれている。目的は以下のように要約することができる。

- 関係する国際規格・標準コード全体の把握
- ICH IGが参照するSDO規格の改訂動向の把握
- 当該EWG/IWGへの報告
- 複数ICH IGにおける技術仕様の基礎となる規格・標準の整合性維持
- 影響の可能性のあるSDO規格開発の動向把握と時宜を得た報告

SDOモニタリングでは、対象とすべき標準、技術等に対して、モニタを割り当て、追跡していくものである。まだ開始されたところであり、そのプロセスは、今後、随時見直していくこととされている。

5 . 電子文書フォーマット標準

5.1 PDF

ICHにおけるESTRI Recommendations (ESTRI : Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information、医薬品規制情報の電子標準) とよばれる基本的な電子標準の一つに電子文書フォーマットがある (図3)。電子文書が満たすべき要件と、これを満たす一例としてPDF (Portable Document Format) が挙げられていたが、これを2011年4月、ISO 32000-1 (PDF1.7) と改訂した。ただし、PDF1.7にはISO 32000-1には含まれない拡張 (extension) が含まれており、ISO32000-1とPDF1.7は完全に同等ではない。現在、ISOではISO 32000-1の拡張である、ISO 32000-2 (PDF2.0) が審議中である。

現在、PDFのRecommendationとして、PDF/Aを加えることが可能か検討されている段階である。適切であると判断された場合には、Recommendationが改訂されることとなる。PDF/Aはデジタル文書のアーカイブ、長期保存のための仕様である。PDF/Aには、PDF/A-1、PDF/A-2、PDF/A-3があり、いずれも対応するISO規格が発効されている。

PDF/A-1はPDF1.4を基本とした長期保存を要する

カテゴリ	レコメンデーション	概要
一般	Procedure for Recommendations (2005年11月)	M2からSteering CommitteeにRecommendationを行う手続き
	ESTRI Gateway (2005年11月)	ESTRI Gateway
フォーマット	ISO 32000-1 (PDF) (2011年4月)	電子書式としてISO 32000-1 (PDF1.7)
	XML (2005年11月)	電子交換書式としてXML
電子データ交換	EDIINT ASI/AS2 (2010年6月)	
ファイルの完全性	MD5 (2010年6月)	

図3 ファイルフォーマットに関するESTRI Recommendations

電子文書の表示に重点を置いた仕様で、長期保存ファイルに必須の主な要件として以下が挙げられている。

- デバイス非依存、すなわち、ハード・ソフトに関わりなく再現可能であること
- 表示・印刷に必要なフォント等の要素をすべて内蔵していること
- ファイル情報（メタデータ）を標準形式で内蔵していること
- 長期保存ファイルに含めることのできない要素として「暗号化、埋め込みファイル、マルチメディア、JavaScript、外部コンテンツ参照、LZW圧縮（電子署名は可）」等

PDF/A-1は特殊な仕様を定めるものではなく、特殊仕様を使わないことにより、長期保存に耐えることを目的としている。PDF仕様ファミリーの共通部分を占めるといことができる。

5.2 XML

XML (Extensible Markup Language) は、「拡張可能なマーク付け言語」と訳され目的に応じてタグを定めることができる言語で、その大きな用途の一つとしてデータ交換がある。医薬品個別症例安全性報告ICSRでは交換時の電子フォーマットとしてはXMLが用いられている。テキストだけを用いて、タ

グにより情報の階層構造を記載することも可能で、現在、世界に広く普及している技術である。

情報交換だけでなく、文書をXMLにより記述するという考え方は、比較的早くからあったが、当初は、それを処理するソフトウェアツールがなく困難であった。これに対し、近年Office Open XML (OpenXML、OOXML) とよばれるXMLをベースとしたファイルフォーマットの規格が制定されている。現在docxという拡張子を用いたWordファイルが使用されているが、docxはOOXMLに基づいた文書であり、XML形式である。ICH M2では異なる目的のために共通のデータ要素を利用し得る可能性など、XMLあるいはdocxの業務要件に照らした利用について検討が行われているところである。

6 . Redaction

もう一つの議論としてRedactionがある。ここでいうRedactionとは、資料公開に際して法人情報、知的財産の保護の観点からマスキングを行うことを指している。近年、欧州を中心に、透明性確保とともに、redactionの処理が必要となってきた。これを電子的に支援する方法について、検討が始まったところである。国により、地域により、法規制、業務要件等が異なるため、まず、各地域におけるビジネスニーズを集約することとしている。

D. 考 察

SDOプロセスを支援するベストプラクティス等の文書が作成された。ICH IGのメンテナンスにはSDOとの関係の上でその体制やプロセスを考える必要があり、昨年度の本分担研究報告では、関係組織、改訂の動向のモニタリング、改訂のタイミング等について検討した。これに関して、ICH M2では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、実装に至った後には、様々なレベルでの改訂が生じると考えられ、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っては、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。これに基づいて調査様式が作成されている。2013年度は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要約された。

電子文書フォーマットとして、PDF/Aを追加すること、およびdocx形式を用いることについて、検討されているところである。各国による業務フロー、要件の違いもあることから、次回の2014年6月ICH会合にて、Recommendationとすることの可否につい

て議論される予定となっている。Redactionについても同様に、日、米、欧、各極におけるビジネスケースを収集して、要件、課題を明らかにした上で取り組みの方針を決定すべきと考えられる。

E. 結 論

SDOパイロットとして始まったE2B (R3)の個別症例安全性報告については、ICH IGが発行されパイロットとして終了したため、参加メンバーに対するサーベイが実施された。アンケート結果から、現在継続中の、あるいは新たなプロジェクトに対する具体的な知見、lessons learnedを提示することが可能となった。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。ICH IGメンテナンスのため重要な活動であるが、関連する規格は極めて多数となりかねず、長期的なモニタ活動を継続するためには範囲を広げすぎず重要事案の確実な把握に留意することが必要である。また、モニタリングの継続性を支える仕組みを検討する必要がある。SDOプロジェクト支援のあり方については、組織的枠組みも含め検討する必要がある。電子文書書式としてdocxに関しては、各極の業務要件に照らしてRecommendationの可否を議論する必要がある。