

201427021A

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  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 岡 田 美保子

平成27(2015)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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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26年度 総括研究報告書

研究代表者 岡田 美保子

平成27(2015)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	10
----------------------	----

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	18
--------------------------	----

佐井 君江

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	33
---------------------	----

## I. 平成 26 年度総括研究報告

平成26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(医薬品等規制調和・評価研究事業))  
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

医薬品情報、安全性情報の交換に関して、国際的には日米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)」(ICH E2B専門家会議)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 M5専門家会議)の検討がなされてきたが、2013年、M5の活動は終了し現在はE2BにてICSRの利用に限定して検討が継続されている。一方、ICHでは電子仕様の開発は標準開発団体(Standard Development Organization: SDO)に委ね、SDOの規格をもとにICHの実装ガイドを策定するSDOプロジェクトが進められてきた。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、ICSRに限定してIDMPの利用について、E2B(R3)の実装グループ (IWG)で活動が継続されている。また、日米EUはそれぞれE2B(R3) ICSRについて国内導入について昨年までに通知を出している。そこで今年度は、ICH E2B(R3) IWGの活動を調査し、またこれら活動の国内通知への反映など国内への影響も調査し、そして関連する国際的な標準化団体であるCDISCのICSR関連の動向についても調査して纏めた。

医薬品辞書に関しては、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等に関する活動状況を調査した。また国内で構築していく商品名に関する医薬品辞書コード(MPID)の要件と、既存の医薬品コードとの対応を検討した。さらに、ISO-IDMPの今後の安全対策措置への有効活用における課題の検討のため、現行の副作用個別症例報告データを用いて、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考察した。

また、ICH M2 EWGではSDOプロセスへの移行により、ICHのSDOプロジェクト間における技術仕様の整合性調整、SDOとの関係調整、SDO規格の動向把握など様々な役割が生じ、SDOモニタリングとよばれる活動が重要性を増している。日本をはじめ各地域における要件と国際的整合性、医薬品規制情報と国際規格との調整の取り組みについて調査し考察した。

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年にデータ項目のガイドライン(E2B(R1))が定められ、2001年に電子仕様が定められた(E2B(R2))。国内では2003年10月よりICH準拠の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。

医薬品辞書に関しては、ICHでは2003年よりICH M5専門家会議による「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」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や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、ICHでは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、メンテナンス等について議論が続けられたが、2013年6月、M5は解散し医薬品辞書はE2BでICSRの利用範囲に限定して検討することになった。

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年計画で実施することとした(図1)。平成24年度は、ICSRに関して課題を解決しつつ如何にICH IGをStep 4とするかを検討し、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。平成26年度はICH E2B IWGの状況と国内への影響、およびCDISCのE2B ICSRに関連した動向について調査した。

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

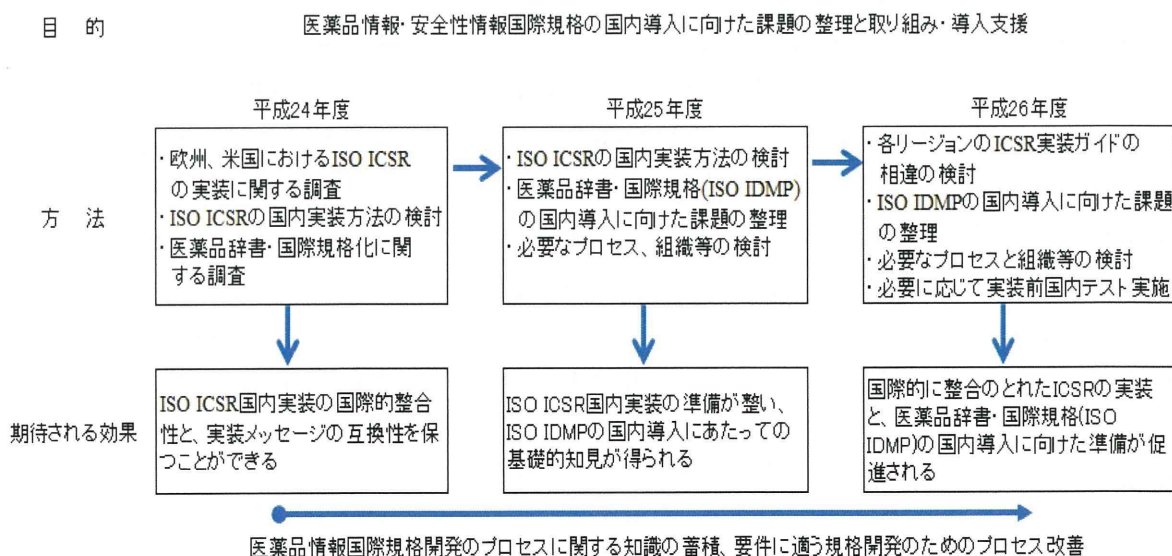


図1 研究目的・方法および期待される効果

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。平成26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活動状況を調査するとともに国内の既存の医薬品コードとの関係を検討した。また現行の副作用個別症例報告データを用いて、ISO-IDMPの実装により得られる有益性と、考慮すべき課題について考察した。

平成24年度から25年度は、ICHの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SDOプロジェクト・マネジメントが成立しつつある状況について報告した。平成26年度は、SDOプロセスと、医薬品規制に関わる国際規格・標準との関係を整理し、考察した。

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)

本研究においては実際の臨床情報、プライバシーに係る情報を用いることはなく、倫理上の問題が生じることはないが、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) ICH E2B IWG関連の資料の調査

ICHウェブサイトから以下の資料を得て国内導入への影響の可能性について調査した

- ・ E2B(R3)導入ガイド (IG) 修正版  
[http://estri.ich.org/e2br3/E2B\(R3\)\\_IG\\_Complete\\_package\\_v1\\_02.zip](http://estri.ich.org/e2br3/E2B(R3)_IG_Complete_package_v1_02.zip)

- ・ E2B(R3) Q&A

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/E2BR3\\_Q\\_As.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/E2BR3_Q_As.pdf)

#### (2) ICSR関連の国内通知

厚生労働省のサイトから以下を入手した。

- ・ 2014年10月2日医薬食品局長通知「医薬品等の副作用等の報告について」(薬食発1002第20号)
- ・ 2014年10月2日医薬食品局長通知「「医薬品等の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」(薬食発1002第30号)
- ・ 2015年2月2日審査管理課長・安全対策課長通知「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドの修正等について」(薬食審査発0202第1号・薬食安発0202第1号)
- ・ 2015年2月16日審査管理課長・安全対策課長通知「「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」の一部改正について」(薬食審査発0216第1号・薬食安発0216第2号)

#### (3) CDISCのICSR関連の資料

CDISC Interchange(米国、2014年11月12日～13日)に参加し発表資料等を入手した。

## 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リスボン会合(2014年11月8～11月13)でのE2B実装作業グループ(E2B IWG)、ISO TC215 WG6の軽井沢、ベルリン会合やICH外における活動内容を調査した。

### (2) 国内既存の医薬品コードとの対応調査

「MPID」のコード体系を検討するため、国内既存の主な医薬品コードとの対応を調査した。また添付文書やウェブ上の公開データ(HOTコードマスタ等)を基に具体事例を示し、MPIDの国内実装における課題を整理した。

(3) 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、重症薬疹に関する報告件数及びシグナル値を基に各国(地域)における被疑薬情報を解析した。

### 3. ICH SDOプロセスおよびSDO規格に関する動向調査

ICH M2 EWG国際会議、国際電話会議への参加、ISO/TC215およびHL7への参加、関連規格の調査を通じて、医薬品情報および医薬品個別症例安全性報告を対象にICH SDOプロセスとSDO規格との関係について考察した。

## C. 研究結果

### 1. ICH E2B(R3)

#### 1.1 ICH E2B(R3) IWG関連

ICHのICSR実装ガイドは2012年11月にStep 4に達し公開されているが、表現など微修正を施した修正版が2014年11月に合意されている。E2B(R3)のICSRに関する文書は以下の10種類からなっている。修正点は以下のとおり。

#### 0. Summary of Document History

1. ICH IG for the Electronic Transmission of ICSRs: E2B(R3) Data Elements and Message Specification

2. Appendix I (A) List of ICH ICSR schema file names

【1,2の修正箇所】：ISCRのIGとスキーマファイルのVersion を5.00から5.01に改訂

3. Appendix I (B) ICH ICSR Backwards and Forwards Compatibility (BFC)

【修正箇所】 E2B(R2)とE2B(R3)の互換性に関するドキュメントのVersionを2.00から2.01に改訂、要素マッピングを2.02に更新

4. Appendix I (C) ICH ICSR Schema Files

5. Appendix I (D) ICH ICSR Reference Instances

【修正箇所】 CodeSystemVersion を加え

Version3.0から3.1に改訂。

6. Appendix I (E) ICH ICSR Example Instances

7. Appendix I (F) ICH ICSR OID list and ICH code lists

【修正箇所】 全コードリストへのcurrent flagの追加、ラベル訂正等。Version2.3から2.5に改訂

8. Appendix I (G) Additional ICH ICSR Technical Information

【修正箇所】 技術情報は不要なnullFlavorの削除、codeSystemVersionの追加。Version 1.0から1.01に。データ要素構造はVersion 1.0から1.1に改訂。

9. Appendix I (H) ICH ICSR BFC conversion

【修正箇所】 E2B (R2) と (R3) との互換性に関しては変更なし。

Q&Aについては27項目が用意された。詳細については分担研究報告書を参照されたい。

#### 1.2 国内ICSR関連通知

2014年10月2日の医薬食品局長通知「薬食発1002第20号」では、同年11月25日から施行される薬事法の改正に対応し、新たにコンビネーション医薬品や再生医療等製品の副作用報告が対象となることが発表された。同日の「薬食発1002第30号」で新ICSRを国内で2016年4月1日より適用するが、2019年3月31日までは従前の規格も受け付けることが示された。

2015年2月2日の薬食審査発0202第1号・薬食安発0202第1号では、2014年11月のICHで承認されたIGの修正が発表された。

2015年2月16日の薬食審査発0216第1号・薬食安発0216第2号は「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について(2013年9月17日付、薬食審査発第0917第1号・薬食安発0917第2号)」に対し、医薬品コード等の国際調和や2013年「薬事法等の一部を改正する法律」の施行等を踏まえ新旧を明示する形で修正したものであった。この中でICH E2B(R3) IWGが2014年11月



に合意した修正も反映され、日本独自のJ項目の仕様についての変更も記されていた。

### 1.3 CDISC Interchange (米国)

米国FDAからFDASIA (FDA Safety and Innovation Act)や、CDISC標準のCoalition For Accelerating Standards and Therapies (CFAST)の紹介があった。日本PMDAからは2016年からCDISCのADaM及びSDTMで新薬申請の治験データを受け取ることへの準備状況などが紹介された。またCDISC標準のCDASHとICH E2Bのイニシアチブの紹介があり、対象としているのはE2B(R2)であった。

## 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の調査 (ICH内外の活動状況)

#### (1) E2B IWGにおける活動

E2B IWGで、ISO-IDMPをICSRで使用するための検討がなされている。メンテナンスについては、MPID(商品名)、PhPID(一般名)は各国で管理することとされている。「投与経路、剤型、表現単位等」の辞書については候補組織として欧州医薬品質管理部門(The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: EDQM)が検討されている。成分名のIDについては米国のsubstance登録システム(Substance Registration System : SRS)が検討されている。用量単位についてはUCUM (United Code for Units of Measure)をベースとすることとされ、その管理組織であるRegenstreif Instituteに依頼することとされている。

#### (2) ISO/TC215 WG6における活動

ISO/TC215 WG6においてISO-IDMPの実装ガイドの議論がなされており、2014年5月にはISO 11239(成分辞書)の実装ガイドが新規作業項目として承認された。2014年11月にはISO 11239, ISO11615, ISO11616に関する実装ガイドが新規作業項目として提出された。

### 2.2 国内既存の医薬品コードとの対応調査

MPIDの要件として、MPIDの必須項目である用量、剤型、投与経路等に違いがあれば、異なるIDを振ることが望まれる。現在の日本の副作用報告では、医療用医薬品の場合は再審査用コードが、一般用医薬品の場合は経済課コードが用いられている。その他の商品名に附与されるコードとしては、JANコード(物流)、YJコード(添付文書情報)、HOTコード(電子カルテ等)等がある。代表的な既存コードの特徴とMPIDとの対応を整理し、既存コードをMPIDに利活用できるか検討した。その結果、既存コードは、いずれもMPIDの要件全てを満たすものではないことが示唆される。例として抗てんかん薬カルバマゼピンを取り上げ、公開情報を基にMPID要件と既存コードとの関連を纏めた。国内既存コードをそのままの形態でMPIDに活用することは難しく、会社変更等の対応も含め新たな附番ルールや更新方法の検討が必要となる。

### 2.3 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

重症薬疹に関する5年間の報告総数は、日本282,835件(約5.7万件/年)、米国5,790,341件(約116万/年)、欧州1,183,439件(約24万/年)で、調査の5年間で、ほぼ一定の年次推移であった。

全副作用報告に対する重症薬疹の報告件数は、日本614件/年(1.08%)、米国672件/年(0.06%)、欧州387件/年(0.16%)で、日本は欧州の約7倍、米国の約18倍多かった。年次的には減少傾向にあった。

報告数に関しては各国(地域)共通で、痛風治療薬(アロプリノール)、抗てんかん薬(カルバマゼピン等)、感染症治療薬、解熱鎮痛抗炎症薬等が主要な医薬品群であった。シグナル上位の医薬品としては、日本では解熱鎮痛抗炎症薬、米国では抗菌薬や抗てんかん薬、欧州では抗菌薬が主な医薬品群であった。

各国(地域)共通で上位ランクの医薬品は、

報告数ではアルプリノールやカルバマゼピン等の5品目が、シグナル値ではアロプリノール及びフェノバルビタールであった。アロプリノールは報告数・シグナル値とも上位20以内の医薬品として各国（地域）に共通していた。

国（地域）に特徴的な上位医薬品として、一国（地域）で上位10以内かつ他国（地域）で20位より下位の医薬品を調査した結果、日本では抗てんかん薬ゾニサミドが報告数・シグナル値ともに、抗菌薬クラリスロマイシンは報告数で高かった。欧州では4種の抗菌薬が報告またはシグナル値が高く、セフトリアキソンは報告数・シグナル値とも上位であった。

### 3. ICH SDOプロセスとSDO規格に関する動向

#### 3.1 医薬品規制情報のハーモナイゼーション

ICHでは医薬品規制情報の伝達の側面も視野に置き、1994年、Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information(ESTRI)をトピックとするM2 EWGを設置した。M2 EWGは

医薬品規制情報の伝達に関わる標準のICH Steering Committee (SC)への勧告(ESTRI勧告)を主な役割とした。また、ICH E2BによるICSRの電子仕様をE2Bと連携して開発した。

しかし近年、電子仕様の開発はSDOに委ね、その規格に基づいてICH実装ガイド(IG)を策定するプロセスが採用された。E2B(R3) EWG、M5 EWGの活動は同プロセスに基づいており、SDOプロジェクトとよばれる。M2の役割は情報技術要件を有するSDOプロジェクトのコーディネーション、当該EWGと連携したSDOプロジェクトの成果物のメンテナンス、SDOとの関係マネジメント、医薬品規制関連国際標準のモニタリングなどへと移行している。

#### 3.2 国際規格・標準技術標準等との関連

多くのICH関係者がSDO活動に関与しているため、そこから得られる情報を統合的に把握し、できるだけ時宜を得た評価や改訂を行っていくこととされている。E2B (R3)、医薬品辞書に関わる(可能性のある)標準を表1に示す。

表1 医薬品情報・安全性報告に関わる国際的規格・標準

ICHとの関連	規格	SDO
(a) ICH E2B(R3) IGで参照している規格	Individual Case Safety Report (ISO/HL7 27953)	ISO/TC215
	Individual Case Safety Report	HL7
(b) ICH M5 SDOプロジェクトの推進で策定されたISO規格	ISO IDMP (Substances) ISO 11238	ISO/TC215
	ISO IDMP (Dose Forms, Units of Presentation, Routs of Administration and Packaging) ISO 11239	ISO/TC215
	ISO IDMP (Units of Measurement) ISO 11240	ISO/TC215
	ISO IDMP (Medicinal Product) ISO 11615	ISO/TC215
	ISO IDMP (Pharmaceutical Product) ISO 11616	ISO/TC215
(c) ICH SDOプロジェクトとの関連が想定される規格	ISO IDMP (Substances) IG: ISO DTR 19844	ISO/TC215
	ISO IDMP Maintenance of Identifiers and Terms (ISO/AWI TR 14872)	ISO/TC215
	ISO IDMP (Pharmaceutical Produce ID) IG	ISO/TC215
	ISO IDMP (Dose Forms/Routs of Administration) IG	ISO/TC215
	ISO IDMP (Medicinal Product Identification) IG	ISO/TC215
(d) ICHとの関連の可能性を検討中の標準	SPL/CPM for IDMP	HL7
	Study Data Exchange	CDISC
	Dataset-XML	CDISC
(e) M2勧告として検討中の標準	generic ode	OASIS

(a) はICH E2B(R3) IGと、同IGが参照しているISO/HL7規格を示す。(b) 医薬品辞書に関する5つのISO IDMP規格を示す。(c) IDMPに関連して提案されている作業項目であり、(d)は関連の可能性のある項目である。これらについて改訂の動向や、基礎となっている規格(HL7 V3、RIM、データタイプなど)を継続的に追跡する必要がある。

表1の(e)「ESTRI勧告」にgenericcodeを挙げている。ICH E2B(R3) IG発行にあたり、コードリスト等の電子的表現を定めているが、コードリスト等は比較的改訂が生じ易く、他のIGでもコードリストが用いられる予定である。そこで、コードリストの記述に一般性を持たせ管理を容易にするため、M2ではgenericcodeとよばれる標準をESTRI勧告とすることを検討している。genericcodeはOASISという構造化情報の標準を推進するコンソーシアムの標準で、コードリストの内容を表す標準的モデルとXML表等を定めることを目的としている。

## D. 考察

### 1. ICH E2B(R3)実装ガイド

ICH E2B(R3) IGについては修正版が2014年11月に発表された。同時に27項目にわたるQ&Aも発表されている。国内ではE2B(R3) IGの修正版を周知する通知が2015年2月2日に厚生労働省から出されたが、Q&Aに対応する通知はまだ出されていない。2016年4月からE2B(R3)の新ICSRを開始することとされており、円滑な導入に向けて修正点を早めに示すことは重要である。しかし通知ではE2B(R3) IGの全10種類の文書のうち、特に日本に関連のある4種類の文書だけが翻訳・発表されている。特にグローバル企業で国際的に安全性情報の交換を予定している場合はICHサイトからE2B(R3) IGの文書一式を入手し、把握されることが望ましい。

E2B(R3) IGのQ&Aについては、まだ翻訳版の通知が国内で出されていない。HL7 V3のメッセ

ージに則った運用上の疑問点を明確にし、正しいnullFlavorの使い方を理解することはICSRの実装に必要であり、早急に翻訳・通知されることが求められる。2003年のICSR導入の際に作られたグリーンブックのような解説書が出版されれば、さらにユーザの助けとなると思われる。

日本でも2016年に導入が決まっているCDISCにおいて、ICH E2B ICSRについては認識されているが、現状の対応としては古いR2であり、R3への対応はまだされていないことから、早急に議論が始まることが求められる。今後CDISCの会合などで提案していきたい。

### 2. 医薬品辞書

M5解散後、日本はICSRにおける利用に限定してIDMPを利用することに合意している。一方 ISO-IDMP規格の実装ガイドはISO TC215にて検討されており、またこれらとは独立に設立された活動グループ(IDEX)が、実装をサポートするため情報共有を行っている。今後はICH内外の国際的動向を注視しながら、日本独自の要件に合う実装を検討していく必要がある。

副作用報告に用いるMPIDに関しては、各国で附番・管理することとなるが、日本の現行の副作用報告で用いている再審査コードはMPIDの要件を満たさず、他の既存コードについても1対1の対応にはならないこと、会社や適用の変更等への対応方法も検討する必要がある。日本においては、新たなMPIDの附番のルールを構築するか、あるいは現行の医薬品コードを利活用する方法を開発する必要がある。併せて現行の再審査コードとの互換性についても考慮していくことも重要と考えられる。

現行の日米の副作用個別症例報告データを基に、重症薬疹を対象として、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した。現行の症例報告データベースについては重複報告や欠損データが多い点が、問題である。

医薬品名の記載（商品名、成分名）が不統一である点や、投与量の単位等の記載方法も不統一であることから、データ利用には、クリーニング、統一化作業が必要となっている。これらの課題は今後のIDMPを利用した新ICRSシステムにおいて改善が期待できる。

本研究から重症薬疹の報告割合は日本で多く、欧米では非常に少ないことが明らかとなった。一方、重症薬疹の発症には民族差がありアジア人に多いこと、これに遺伝的要因も関与している例も知られているが、今回の結果はこれに対応するものであった。しかし国(地域)により報告対象の医薬品や報告基準の違い、重篤度の診断基準にもバラツキがある可能性も考えられる。また、民族差を考慮した正確な評価は困難であり、今後の新システムを用いた評価においてもこれらの要因を考慮した解釈が必要となる。

### 3. SDOプロセス関係

ICHのSDOプロセスに関して、昨年度の分担研究では、SDOプロセスのベストプラクティスについて調査し、報告した。本年度の分担研究ではSDOプロジェクトあるいはICHに関わる(関わる可能性のある)規格等のモニタリングの取り組みについて調査した。ISO等の標準化団体で、医薬品規制情報に関わる標準化の活動がさらに進んでおり、モニタリングの必要性、対象の絞り方も次第に明確となり、EWG/IWGへのフィードバックなど一定の効果も生まれている。今後は、影響度合いの判断基準、ICHへのフィードバックの手順等を、さらに明確化していく必要がある。

## E. 結論

ICHのE2B (R3) がIWGとしての活動を開始して、早速IGの修正版及びQ&Aが出された。国内ではIGやBFCなど主要なドキュメントについて厚生労働省から修正版の通知が出され、2016年度からの国内導入に向けて準備が進め

られている。しかしQ&Aについてはまだ国内通知は出されていない。国内の標準的なICRSの導入にとって役立つQ&Aであることから、早急に翻訳・通知が必要と考えられた。また国内の通知では、E2B(R3)のICRSに関連した全てが翻訳されて出されているわけではないことから、グローバル企業など国際的に医薬品安全性報告を交換する場合には、ICHサイトから全てのE2B(R3)のICRSドキュメントを入手して把握することが望ましいと思われた。関連するこの分野の標準化団体としてCDISCの動向も把握したが、新しいE2B (R3) への対応はまだできておらず、早急に議論を開始して整合性をとる必要があると考えられた。

ISO-IDMPの実装に向けて、ICH、ISO、その他の活動グループにより検討が進みつつある。日本においては国際的な議論を注視しつつ、国内実情を考慮し、MPID実装のため準備を継続していく必要がある。今後、IDMPを利用した新ICRSシステムによる安全対策活動を各国でより有効に進める上では、副作用関連情報の発信、そのための情報基盤の充実化も併せて検討が必要である。各国(地域)にてIDMPの実装が実現すれば、医薬品の一般名、成分名、医薬品用語、単位等の統一化コードを利用できることから、症例報告データを用いた解析も、より迅速で精度が高まることが期待でき、さらに副作用の発症要因、地域差等の副作用研究への応用も期待できる。

ICHでは医薬品規制情報の伝達に関わるハーモナイゼーションを視野にM2 EWGを設置している。SDOプロセスへの移行により、医薬品規制情報のハーモナイゼーションにはSDOモニタリングとよばれる活動が重要性を増している。この活動は日本をはじめ各地域における要件と国際的整合性、医薬品規制情報と国際規格との調整の取り組みの一環であり、知識と経験の積み重ねにより、医薬品情報、安全性情報の伝達・共有・活用の推進に貢献していると考えられ、国内からの積極的参加と継続的な取り組みが必須である。

## F. 健康危害情報

特に無し

## G. 研究発表

(論文発表)

佐井君江：国際的な医薬品規制情報交換のための「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」に関する国際規格（ISO-IDMP）について、医療情報学, 34（2）：81－88.

(学会発表)

1. 佐井君江, 瀬川勝智, 頭金正博, 齋藤充生,

齋藤嘉朗, 日米の副作用自発報告データベースの利用可能性の検討—重症薬疹への適用—  
第3回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2014.9）

2. Sai K, Segawa K, Tohkin M, Saito M, Saito Y. International Comparison of Suspect Drugs for Severe Cutaneous Adverse Reactions Using Adverse Event Reporting System Databases. 2014 AAPS Annual Meeting and Exposition (2014.11)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

## 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

医薬品の個別症例安全性報告 (ICSR) の国際標準規格を改めて ICH の E2B (R3) が 2012 年 11 月に合意して発表し、その後 Implementation working Group (IWG) として活動を続けている。そして日米 EU はそれぞれ国内へこの E2B(R3) の ICSR について通知を昨年までに出している。そこで今年度は、ICH E2B(R3) IWG の活動を調査し、またこれら活動の国内通知への反映など国内への影響も調査し、そして関連する国際的な標準化団体である CDISC の ICSR 関連の動向についても調査して纏めた。

まず ICH の E2B(R3) IWG であるが、2014 年 11 月に導入ガイド (IG) の修正版と Q&A を合意して発表した。IG の修正版は入力文字種の変更や参照する項目番号の間違いであるとか微細な事項であったが、今後の導入に向けて必要なことであった。また Q&A については 27 項目あり、運用上の疑問点を明確にし、特に nullFlavor の使い方について理解することは、国際的な ICSR の交換のみならず、国内の標準的な ICSR の実装にも必要で役に立つ。これらに対して、国内での通知は新薬事法に対応する通知と改めて 2016 年度から E2B(R3) の新 ICSR を導入することが示されたほか、上記 E2B(R3) ドキュメントの 10 種類のうち、国内に関係の高い IG 自身および R2 と R3 の互換性ドキュメント、情報技術のドキュメントのみであった。国内導入のみに関してはこれらだけでよいであろうが、国際的に ICSR を交換するには ICH 本部のサイトからほかの E2B(R3) の ICSR に関する一連のドキュメントも入手して把握する必要がある。一方、Q&A についてはまだ国内通知は翻訳されて出されておらず、国内にも役立つ事項も多いことから早急な発出が望まれる。

関連の標準化団体として日本も 2016 年に導入を決めている CDISC の動向を調査し、E2B(R2) への対応はなされていたが、まだ E2B(R3) への対応はされておらず、今後の整合性が早急に求められると結論付けられた。

キーワード : ICH、ISO、HL7、CDISC、ICSR

## A. 研究目的

医薬品の副作用に関する情報源となる安全性報告に関して国際的に迅速に交換ができるように標準的な様式が必要となった。そこで日米 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) を電子的に伝送するためのデータ項目の標準規格が、最初に 1997 年にガイドラインとして纏まり日米欧の 3 極で合意された

(E2B (R1))。さらに E2B の ICSR は ICH の電子化標準を担当する M2 専門家グループで協議され、2001 年に再度 3 極で改訂の上で合意された (当初は E2B (M) と言われたが、現在は E2B (R2))。その結果、日本国内においては、2003 年 10 月より製薬企業から国へ報告される ICSR について E2B (R2) に従った形式で電子化が義務付けられている。しかし同時期に欧州からの E2B の再開要請があり、その後に ICH 以外の医療情報技術分野の標準化団体 (SDO : Standard Development Organization) である ISO (International Standard Organization) や HL7 (Health Level Seven)、CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) も関与する Joint Initiative とともに活動することとなった。そして技術的には HL7 の Version 3 (以下 V3) のメッセージングを利用して伝送する新たな ICH の ICSR として E2B (R3) が作成され、2012 年 11 月に再度 Step4 の合意に達した。その後、最終の Step5 である各極での通知は、欧州では EMA/CHMP/ICH/287/1995 として 2013 年 7 月、日本も同月に厚生労働省医薬食品局審査管理課長 (薬食審査発 0708 第 5 号) 及び安全対策課長 (薬食安発 0708 第 1 号) の通知として発出されている。少し遅れて米国では 2014 年 2 月の官報 (Federal Register) 79 卷 35 号の 9908~9 頁にかけて通知された。これら通知を見る限り、各極に違いはない。しかしその後には日本では 2013 年 9 月に厚生労働省医薬食品局長通知 (薬食発 0917 第 1 号) 『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 (薬食審査発 0917 第 1 号) 及び安全対策課 (薬食安発 0917 第 2 号) 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 (薬機審マ発第 0917001 号) と安全第一部長 (薬機安一発第 0917001 号) と安全第二部長 (薬機安二発第 0917001 号) 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」が発出され、日本独自の項目について通知されたことから、これら通知の内容と影響に

ついて昨年度は調査して報告した。

今年度は ICH においてさらに E2B の Implementation Working Group (IWG) が活動を続けていることから、その状況と国内への影響の調査、そして関連する国際的な SDO の活動の 1 つである CDISC の E2B ICSR に関連した動向も調査したので報告する。

## B. 研究方法

### 1. ICH E2B IWG 関連の資料の調査

ICH E2B の IWG 関連の資料は ICH の Web サイト ([www.ich.org](http://www.ich.org)) から以下の Step4 ドキュメントの修正版と導入ガイドの Q&A が 2014 年 11 月に合意されたことからダウンロードして国内導入に影響する可能性について調査した

- ・「E2B(R3)導入ガイド (IG) 修正版」

([http://estri.ich.org/e2br3/E2B\(R3\)\\_IG\\_Complete\\_package\\_v1\\_02.zip](http://estri.ich.org/e2br3/E2B(R3)_IG_Complete_package_v1_02.zip))

- ・「E2B(R3) Q&A」

([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/E2BR3\\_Q\\_As.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/E2BR3_Q_As.pdf))

### 2. ICSR 関連の国内通知の入手について

2014年度において、ICSR関連の国内通知として主なものは、以下のものがあり、それぞれ厚生労働省のサイトからダウンロードした。

- ・2014年10月2日医薬食品局長通知「医薬品等の副作用等の報告について」(薬食発1002第20号)

([http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t\\_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=6667](http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=6667))

- ・2014年10月2日医薬食品局長通知「「医薬品等の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」(薬食発1002第30号)

([http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t\\_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=6670](http://www.ourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=6670))



- ・2015年2月2日 審査管理課長・安全対策課長通知「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドの修正等について」（薬食審査発0202第1号・薬食安発0202第1号）

(<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T150203I0040.pdf>)

- ・2015年2月16日 審査管理課長・安全対策課長通知「E2B(R3)実装ガイドに対応した市販後副作用等報告及び治験副作用等報告について」の一部改正について」（薬食審査発0216第1号・薬食安発0216第2号）

(<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T150217I0050.pdf>)

### 3. CDISC の ICSR 関連の資料の入手について

以下のCDISC本部による年会に相当する会合に参加して発表資料等を入手した。

- ・CDISC Interchange (米国) 2014年11月12日～13日

(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 関連の資料について

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が表現など微修正が生じ、微修正版が 2014 年 11 月再度合意されている。E2B(R3)の ICSR に関するドキュメントは実は以下の 10 種類をまとめて1つのセットとなっている。

#### 0. Summary of Document History

1. ICH IG for the Electronic Transmission of ICSRs: E2B(R3) Data Elements and Message Specification

2. Appendix I (A) List of ICH ICSR schema file names

3. Appendix I (B) ICH ICSR Backwards and

Forwards Compatibility (BFC)

4. Appendix I (C) ICH ICSR Schema Files

5. Appendix I (D) ICH ICSR Reference Instances

6. Appendix I (E) ICH ICSR Example Instances

7. Appendix I (F) ICH ICSR OID list and ICH code lists

8. Appendix I (G) Additional ICH ICSR Technical Information

9. Appendix I (H) ICH ICSR BFC conversion

主な修正点として、1 及び 2 の ICSR の IG とスキーマファイルについては、Version 5.00 から 5.01 に、3 の E2B(R2)と E2B(R3)の互換性に関するドキュメントは Version 2.00 から 2.01 に、要素マッピングについては 2.02 に更新されている。さらに 5 のリファレンス インスタンスについては、CodeSystemVersion を加えることで Version 3.0 から 3.1 に、7 の OID とコードリストは全てのコードリストに current flag を加えたりラベルを訂正したりして Version 2.3 から 2.5 に、8 の技術情報は不必要な nullFlavor を削除し、codeSystemVersion を加えて、Version 1.0 から 1.01 に、8 のうちデータ要素構造については Version 1.0 から 1.1 に変更となったが、9 の E2B (R2) と (R3) との互換性に関しては変更なく、Version 1.0 のままとなった。

しかし後述するように日本国内の通知として翻訳されて示されているのは、以下の 4 種類のみである (ドキュメントとしては 1 と 2 は一緒なので 3 種類である)。

1. ICH IG for the Electronic Transmission of ICSRs: E2B(R3) Data Elements and Message Specification

2. Appendix I (A) List of ICH ICSR schema file names

3. Appendix I (B) ICH ICSR Backwards and Forwards Compatibility (BFC)

8. Appendix I (G) Additional ICH ICSR Technical Information

E2B(R3)の Q&A については、27 項目が用意された。これらの概要をまとめると以下の図表 1 となった。

図表 1.E2B(R3)の Q&A

No	質問 (Q)	回答 (A)
1	データタイプ “AN” はスペースも良いか？また UTF8 のすべての文字を受け付けるか？	UTF8 にあるスペースなど全ての文字を受け付けるが、><などはそのままでは使えない。また物理量は UCUM コードに従う必要がある。
2	NI (no information)がリストにない場合でも NI は使えるか？	いいえ、IG と Q&A にある各要素で nullFlavor が規定している場合だけ使える。
3	UCUM コードリストはどこにあるか？	<a href="http://unitsofmeasure.org/trac">http://unitsofmeasure.org/trac</a> にある。
4	XML スキーマは属性のデフォルト値を既定するか？	ISO/HL7 スキーマファイルでは自動で属性が決まることがあるので、置き換える必要がある。
5	ICSR 用 XML ファイルを作成する際、気を付ける点は何か？	IG のみならず、各国のガイダンスやリファレンス インスタンス、技術情報なども参照のこと。
6	時間値の最後 2009060123Z のように Z を付けるのか？	いいえ、AppendixII (C) の例は正しくなく、Z は付けなくて良い。
7	大文字と小文字は区別するか？	E2B(R3)ICSR のコードでは大文字と小文字を区別するが、詳しくは各極のガイダンスを参照のこと。
8	HL7 で使われる nullFlavor の多様性をどうするか？	システムで予め受け取れる nullFlavor をデザインすべきである。

9	男性が服用した薬でパートナーの女性の妊婦が流産した場合。 a) ADR は流産か？ b) 報告すべき患者は父か母か？ c) 投与経路は父の服薬か？	a) はい、母の流産となる。 b) 患者は母である。 c) はい、父の被疑薬投与の経路となる。
10	重篤な症例が電子的に企業から規制当局へ送られたが、続報で非重篤となった。 a) 企業は非重篤として新規報告すべきか？ b) 企業は取り下げ報告を当局へすべきか？ c) 症例が再び重篤となった場合、企業は同じ報告 ID で新規報告をすべきか？	a) はい、非重篤として更新情報を新たに報告すべき。 b) いいえ、取り下げ報告はしなくてよい。 c) はい、新しい情報なので、同じ報告 ID で続報とすべき。
11	当局から企業へ報告が転送される場合、 a) 当局の因果関係の判定は少なくとも「可能性あり possible」か？ b) 報告者の因果関係の判定も少なくとも「可能性あり possible」か？	質問の a)も b)も国際的に統一見解はないことから、企業及び受信者の定義次第である。
12	E2B(R3)IG には M5 の ID 参照との記述があるが、これらは今もあてはまるか？	M5 の ID 参照については、ISO IDMP 用語と ID に変更となる。
13	C.2.r.3 の報告者の国が不明な場合、E.i.9 の副作用が発現した国を用いるべきか？	いいえ、E.i.9 の副作用が発生した国は、送信者の安全性報告 ID としても用いるべきではない。

14	規制当局から転送されて、報告者の情報が無い場合に、どのように報告者自身及び資格を特定すべきか？	この場合には規制当局を報告者とする。そして C.2.r.4 の資格は UNK とすべき。加えて C.1.3 報告の種類は 4=送信者に情報が得られず（不明）が適切ならば選択する。	a)不明と非重篤をどう表現するか？ b)ブランクのままもどう表現するか？	NI とすべき b)下記とすべき <value xsi:type="BL"nullFlavor="NI"/>	
15	C.1.5 の最新入手日時は必須であるが、送信者で最初に受け取って続報がなくても日付を入れるべきか？	はい、この場合 C.1.5 と C.1.4 の最初の入手日時は同じとなる。	20	E.i.4 の開始日や E.i.5 の終了日が不明な場合はどう扱うか？	最大限正確な情報を入れるようにするが、どうしても不明な場合はブランクもやむを得ない。妥当性がない限り推定日時は入れない。
16	C.2.r.3報告者の国コードは、ルールに「C. 2. r. 5に「1」と入力されている場合、このデータ項目にnull flavorを入力してはならない。ただし、E. i. 9にnull flavorが入力されていない場合はこの限りでない」とあるが、E. 1. 9はnull flavorは認められない。C. 2. r. 3でnull flavorを使えるか？	いいえ、C.2.r.3 のルールが間違いである。E.i.9 は 2 文字の国コードのみ認められる。	21	ICH の IG では「任意、ただし Fr.2 に入力があり、Fr.3.2 と Fr.3.4 に入力がない場合は必須」とあるが、欧州の IG では「Fr.3.2 または Fr.3.4 に入力がない場合は必須」とあるがどちらか明確にしてほしい。	次のように明確にした「任意、ただし Fr.2 に入力があり、Fr.3.2 にも Fr.3.4 にも入力がない場合は必須」。
17	IG の D.1 部分と BFC で使える nullFlavor に相違がある。	使える nullFlavor は MSK に加え、ASKU,NASK,UNK である。	22	nullFlavor の NINF と PINF はどう使うか？	空データが送られた時、データ欠損理由をコードするために使う。NINF は negative infinity of number であり、PINF は positive infinity of number である。
18	BFC で使える nullFlavor に相違がある。	BFC Ver.2.01 では修正した。	23	Fr.3.2 の検査結果で送信者は限定子の記号(<,>,<=,>=など)を加えて良いか？	いいえ、テスト値を入れる項目である。以下が例である。 検査値=10(mg/dl) <value xsi:type="IVL_PQ"> <center value="10" unit="mg/dl"/>
19	E.i.3.2 事象の重篤度	a)必須項目なので、			

		<pre> 検査値&lt;10(mg/dl) &lt;value xsi:type="IVL_PQ"&gt; &lt;low nullFlavor="NINF"/&gt; &lt;high value="10" unit ="mg/dl"/&gt; inclusive ="false"/&gt;&lt;/value&gt; 検査値&gt;=10(mg/dl) &lt;value xsi:type ="IVL_PQ"&gt;&lt;low value="10"unit= "mg/dl"/&gt; inclusive ="true"/&gt;&lt;high nullFlavor="PINF"/&gt; &lt;/value&gt; </pre>	<p>27 G.k.10.r1:偽造薬の入力について明確にしてほしい。</p> <p>偽造薬または偽造薬の疑いで G.k.10.r1 を 1 とし、E.i.2.1b で MedDRA コードを選ぶ。後で偽造薬でないことが判明したら G.k.10.r1 を変更し、偽造薬が確定したら、H.3.r 送信者による診断で適切な MedDRA コードを選び、自由記載で説明する。</p>
24	適切な UCUM や単位がない場合どうするか？	Fr.3.4 の検査結果に関する非構造化データ（自由記載）を使う。	
25	G.k.7.r.1 の使用理由は任意だが、G.k.7.r.2b は nullFlavor の使用が必須であるがどうするか？	nullFlavor を用いて「特定できず」や「不明」を表現する。	
26	<p>a) 副作用から回復後の再投与をどう入力するか？</p> <p>b) 複数用量(G.k.4.r)はどう入力するか？</p> <p>c) 中止後の再投与をどう確認できるか？</p>	<p>a)～c)について以下纏めて説明する。</p> <p>G.k.9.i.4 の再投与で再現したかでイベントなければ 2 となる。そして回復していれば E.i.7 のイベントが 1 の回復となる。</p> <p>複数用量は G.k.4.r の k と r で対応する。</p>	<p>2.国内 ICSR 関連通知の結果</p> <p>まず 2014 年 10 月 2 日の医薬食品局長通知「薬食発 1002 第 20 号」では、同年 11 月 25 日から施行される薬事法の改正に対応し、新たにコンビネーション医薬品や再生医療等製品の副作用報告が対象となることが発表された。さらに同日の医薬食品局長通知「薬食発 1002 第 30 号」では、新 ICSR 規格について国内で 2016 年 4 月 1 日より適用とするが、2019 年 3 月 31 日までは従前の規格も受け付けるということが示された。</p> <p>そして 2015 年 2 月 2 日の審査管理課長・安全対策課長通知（薬食審査発 0202 第 1 号・薬食安発 0202 第 1 号）では、2014 年 11 月の ICH で承認された IG の修正が発表された。先述のように全てのドキュメントではなく、以下だけが翻訳されて発表された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>別添 1:個別症例安全性報告（ICSR）の電子的伝送に係る実装ガイド</li> <li>別添 2:付録 I (B) E2B (R2) )及び E2B (R3) 互換性の推奨</li> <li>別添 3:付録 I (G) 技術的情報</li> </ul> <p>主だった修正は、文字規定の「8N」がアルファベットも認める「8AN」であるとか、その逆であるとか入力文字種の変更、参照する項目番号の間違いであるとか、ドキュメントの承認日や Version 番号などの変更を含めて微細な事項である。</p> <p>さらに 2015 年 2 月 16 日に発出された審査管理課長・安全対策課長通知（薬食審査発 0216 第 1 号・薬</p>