

食安発 0216 第 2 号) では、2013 年 9 月 17 日付薬食
審査発第 0917 第 1 号・薬食安発 0917 第 2 号厚生労
働省医薬食品局審査管理課長・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」(以下「E2B(R3)二課
長通知」について、医薬品コード等の国際調和や
2013 年法律第 84 条の「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。またこの中では、ICH の E2B(R3)
IWG が 2014 年 11 月に合意した修正も反映されていた。
そして J 項目という日本独自の仕様についての変更も
記されていた。

3. CDISC Interchange (米国) の結果

まず Keynote として元国防省の General(大将) で
現在は One Mind という NPO の CEO である Peter
Chiarelli が、脳の外傷患者などの研究推進に向けた
データの標準化と研究結果の共有の話をした。また米
国医薬食品局である FDA の Eileen Navarro や Ron
Fitzmartin からは最近の FDASIA (FDA Safety and
Innovation Act)の話や、CDISC 標準の Coalition For
Accelerating Standards and Therapies (CFAST) に
ついて紹介があった。また日本からは規制当局の
PMDA から Mayumi Shikano が 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やパイロットの状況などが
紹介された。さらに今回は eSARE のデモンストレ
ーションもあり、動的に標準用語や BRIDG のモデル
との連携がわかる仕組みも紹介されて、この分野の活
動がかなり活発になっていることが明らかとなった。
これら発表の中で、Session 10 「CDISC for Safety
Monitoring, Devices and Epidemiology」において、
SGS Life Sciences の Rafael Smets が「Integrating
CDISC Initiatives to Reduce Safety Monitoring
Timelines While Improving Subject Safety and
Overall Study Quality」と題して発表した。彼の発
表で、CDISC 標準の CDASH と ICH E2B とのイニ
シアチブの活動紹介もあったが、ここで対象としてい
る E2B は R2 であり、R3 対応とすることが今後のチ
ャレンジであるとのことであった。

D. 考察

ICSR の国際規格化を検討してきた ICH の E2B(R3)
が IWG となり、早速にも E2B(R3)の IG について修正
版を 2014 年 11 月合意して発表した。また同時に 27
項目にわたる Q&A も合意の上で出された。それにと
も、国内でも 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。しかし
Q&A に対応する通知はまだ国内では出されていない。
2016 年 4 月から E2B(R3)に則った新しい電子的 ICSR
を開始することは改めて 2014 年 10 月 2 日の医薬食品
局長通知として出されているので、来年のスムーズな
導入に向けて修正点を早めに示されることは大事であ
る。しかしこれら通知は E2B(R3)全体のガイドライン
一式ではなく、全 10 種類のドキュメントのうち、特
に日本に関連のある 4 種類のドキュメントだけが翻訳
されて発表されているにすぎない。国内だけの ICSR
を考えている場合は確かにそれで良いであろうが、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
している場合には、ICH の Web サイトにアクセスして
翻訳されていない E2B(R3)のドキュメント一式全体を
入手し、把握されることが望ましい。

また 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が、HL7 の V3 といった
新しいメッセージングに則って、運用上の疑問点を明
確にし、特に正しい nullFlavor の使い方を理解する
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とであるこ
とから、早急に翻訳されて通知されることが求められ
る。さらに単に 27 項目の Q&A のみならず、2003 年の
国内電子的 ICSR 導入の際に作られたグリーンブック
のような詳細な解説書が出版されれば、なおユーザー
にとって助けとなると思われる。

そのほかに国内で発出された ICSR 関連の通知は、
2014 年 11 月 25 日から施行された新薬事法である
「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確
保等に関する法律」との整合性を持たせるために出さ
れた通知であり、ICSR の実装そのものに大きな影響
を与えるものではないと考えられる。しかし 2014 年
10 月 2 日に出された医薬食品局長通知で、コンビネ

ーション医薬品及び再生医療等製品における副作用等の報告について明確にされた意義は大きいものと思われる。

一方、他の標準化団体で特に日本でも 2016 年に導入が決まっている CDISC において、ICH の E2B の 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と考えている。

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。このうち国内では修正版が 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通知としてだされ、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で通知は出されておらず、国内の標準的な ICSR の導入にとっても役立つ Q&A であることから、早急に翻訳されて通知されることが必要と考えられた。また国内の通知では E2B(R3) の ICSR 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 本部のサイトからこれら全ての E2B(R3) の ICSR 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。そして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、この国際的に新しい E2B (R3) への対応はまだできておらず、これも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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許取得

特になし。

実用新案登録

特になし。

その他

特になし。

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」
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医薬品規制調和国际会議(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、International Organization for Standardization (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。現在のところ、ICH E2B実装作業グループにおけるメンテナンス組織に関する議論や、ISO TC215 W6における実装ガイド作成に向けた取り組みが進みつつあった。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ところ、既存コードそのもののMPIDへの利活用は難しく、新たな附番ルール・更新方法の検討が必要であることが示唆された。また、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。

A. 研究目的

副作用の個別症例報告における医薬品情報の規制当局間、ならびに規制当局と企業間での情報交換・共有を可能とすることを目的に、日米EU医薬品規制調和国际会議(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」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、国内外の安全性監視活動の強化・推進に役立つものとして期待されていた。一方、2007年より、M5の規格・電子仕様開発を標準開発団体(SD0)に委ねるSD0プロセスの導入に伴い、ISOにおいて5つの辞書規格(ISO-IDMP)が検討されることとなり、2012年11月1日付で国際規格が成立した(表1)。その後もISO-IDMPの実装に関する議論がM5で続けられていたが、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、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に利用する範囲に限定して、ICSRを扱うICH E2Bの実装作業サブグループにて検討することとなり、さらに欧米のメンバーを主体とするISOやICH外の活動グループにてさらに具体的な議論が続けられることとなった。

そこで、本研究では、ISO-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を検討するため、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活動状況の調査とともに、国内の既存の医薬品コードとの関係を検討した。また、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。

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内外の活動状況）

本年度は、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）ならびに 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

各規制当局にて作成・管理する商品名に関する辞書「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Web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を対象とし、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。

(1) データソース

- a) JADER (①日本)
- b) FAERS (②米国、③EU諸国)

(2) 調査対象期間

2008年～2012年の5年間

(3) 調査対象有害事象名

重症薬疹として以下を定義（MedDRA_PT）：

- ・ スティーブンス・ジョンソン症候群（10042033）
- ・ 中毒性表皮壊死症（10044223）
- ・ 皮膚粘膜眼症候群（10030081）

(4) 医薬品の範囲

JADER：医薬品連番001

FAERS：第一被疑薬

(5) シグナル検出法

Proportional Reporting Ratios (PRR)法にて解析した。

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 ₊₊

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

(6) 解析項目

①症例数

②シグナル値

③医薬品情報（投与量、主な併用薬）
各国(地域)における上記①②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、各国（地域）に共通または特徴的な被疑薬を選択し、投与量、主な併用薬等について比較した。

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内外の活動状況）

1) E2B IWGサブグループにおける活動

M5の解散以降、医薬品辞書の副作用報告における利用範囲は、ICSRで使用する項目に限定することとなり、ICSRを扱うE2B IWGのサブグループにて、ISO-IDMP規格をE2Bで使用するための検討が行われている。現在の取り組みとしては、医薬品辞書のメンテナンス組織・方法に関する議論も進められている。5つの辞書のメンテナンス方法としては、商品名に関する「MPID」及び一般名に関する「PhPID」については各国で管理することとされ、その他の辞書については、ICH外のメンテナンス組織がIDや用語をメンテナンスする方式が検討されている。「投与経路、剤型、表現単位等」の辞書をメンテナンスする候補組織としては、欧州医薬品質管理部門（The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: EDQM）が検討されており、現在、各国にてEDQMで管理する用語の利用可能性が検討されている。また、

成分名のIDについては、米国のsubstance登録システム（Substance Registration System：SRS）が候補として挙げられ、現在、ISO規格にあうようシステムの更新が行われており、本システムの利用可能性が検討されている。なお、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に依頼することとされている。

2) ISO TC215 WG6における活動

ISO-IDMPの実装ガイドの作成に関しては、ISO-TC215のWG6にて検討されることが、シドニー会合（2013年9月）にて決定し、軽井沢会合（2014年5月）では、成分辞書に関するISO 11239の実装ガイドの作成が新規作業項目として承認された。なお、他のISO規格のうち、単位に関するISO 11240については、UCUMで管理することから対象としないこととし、その他のISO-規格（ISO 11239, ISO11615, ISO11616）に関する実装ガイド作成が新規作業項目として、ベルリン会合（2014年11月）にて提出された。

3) 外部グループにおける活動

上記のICH及びISO TC 215 WG6の活動とは独立に、2013年11月の大阪会合の後、ICH外の組織として、IDMP external group（IDEX）が設立され、各地域のIDMPの実装についての判断をサポートする活動を行っている。現時点では、主にISO TC215における議論の情報共有などが行われているが、具体的な取り組みに関する情報発信はなされていない。

2. 国内既存の医薬品コードとの対応調査

商品名に関する「MPID」は各国で附与・管理することから、日本でもそのルール・システムを構築する必要がある。MPIDの要件としては(表2)、用量、剤型、投与経路等のMPIDの必須データ項目に違いがあれば、異なるIDを振ることが望まれる。現在の副作用報告では、医療用医薬品の場合は再審査用コード、一般用医薬品の場合は経済課コードが用いられている。その他の商品名に対して附与される既存コードとしては、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)等が普及している。これらの既存コードをMPIDに利活用できるかを検討するため、代表的な既存医薬品コードの特徴とMPIDとの対応を整理した(表3)。その結果、既存コードについては、それぞれの用途に合わせたルールでコードが附与されたものであることから、いずれのコードもMPIDの要件全てを満たすものではないことが示唆される。具体的な事例の一つとして、抗てんかん薬カルバマゼピンを例に取り上げ、MPID要件を現在販売されている商品の添付文書・インタビューフォームの情報から抽出し、HOTコードマスタ等の公開情報を基に、既存コードとの関連をまとめた(表4)。なお、再審査用コードは無償公開されていないため、本稿では記載していないが、ブランドごとに9桁コードが附番され、副作用報告に利用されている。9桁コードがなく7桁コードのみ付与されている医薬品については、7桁コードが利用される。調査時点(2015年3月)において、添付文書情報のあるブランド名は3種で(うち、後発品1種)、それぞれに用量または剤型の異なる品目が3種ずつあることから、現在販売中のカ

ルバマゼピン商品に関しては全9品目あり、これらに対応するMPIDの附番が必要と考えられる。一方、現行の再審査用コードは、ブランド名ごとに附番されるため、用量や剤型が異なっても同じ番号が附与されており、また、同じ7桁コードの別商品が存在する場合も考えられる。また薬価基準収載医薬品コード及びYJコード(表4の品目については薬価基準収載医薬品コードと同じ)は、薬価未収載品には適用できず、再申請により変更が生じる。HOTコードはJANコードと1対1に対応しており、そのため剤型による区別は可能であるが、包装形態ごとに異なるコードが附与されるため、同じ品目にも複数のコードが存在する。また、JAN及びHOTコードは企業の自由参加により附番・管理されているため、必ずしも全ての商品に附与されておらず、会社合併による変更や、併売の場合には複数存在することとなり、再使用される可能性もある。さらにこの事例では、先発品に関しては製造販売会社名が2回変更されており、その当時の商品名や適用によっても承認日がそれぞれ存在する。従って、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。

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

3.1. 重症薬疹の自発報告に関する国際比較 - 5年間(2008-2012)の報告数の推移

1) 全副作用の報告総数

重症薬疹に関する5年間の報告総数は、日本で282,835件(約5.7万件/年)、米国は5,790,341件(約116万/年)、欧州では1,183,439件(約24万/年)であり、調査の5年間においてほぼ一定

の年次推移であった（図1A）。

2) 重症薬疹の総件数/報告割合（年平均）

全副作用報告に対する重症薬疹の報告件数は、日本で614件/年（1.08%）、米国は672件/年（0.06%）、欧州では387件/年（0.16%）であり、日本は欧州の約7倍、米国の約18倍多かった。なお、年次的には減少傾向にあった（図1B）。

3) 医薬品（成分）数と推移

各国（地域）ともに140-170成分（/年間で、欧州は増加傾向にあった（図1C）。

3.2. 報告・シグナル上位20の医薬品

1) 報告数またはシグナル上位20医薬品

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（表5、図2）。

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要な医薬品群であった（表6、図2）。

2) 国（地域）共通で上位ランク（報告またはシグナル値）の医薬品

報告数では、アロプリノールやカルバマゼピンを含む5品目が国（地域）共通で上位ランクにあり、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が共通で上位にあった（表7）。

3) 国（地域）別の上位ランクの医薬品

報告数及びシグナル値双方が上位20以内

の重要度の高い医薬品として、アロプリノールは各国（地域）に共通していた。それ以外では、報告・シグナルともに高い医薬品のプロファイルは、国（地域）で異なっていた（表8）。

4) 国（地域）に特徴的な上位ランク医薬品

一国（地域）で上位10以内（報告またはシグナル値）、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が高かった。欧州では4種の抗菌薬が報告またはシグナル値において高く、セフトリアキソンは報告数・シグナル値ともに上位にあった（表9）。

3.3. 各国（地域）に共通または特徴的な医薬品

国（地域）共通に報告数及びシグナル値の高いアロプリノールについては、通常用量及び報告の投与量は概ね各地域でほぼ同用量であり、共通して循環器病関連治療薬との併用割合が高かった（表10）。

日本で特徴的なゾニサミドについては、日本では他の抗てんかん薬・循環器病関連治療薬との併用割合が高く、欧米の症例は少なく情報は限定的であるが、他の向精神薬との併用割合が高かった（表11）。

欧州で特徴的なセフトリアキソンについては、各地域における報告の用量は概ね同用量であるが、併用薬については何れの地域でも多岐に渡っていた（表12）。

D. 考察

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）

M5解散後は、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、現在は、E2B(R3) IWGサブグループ内での議論に参画している。一方、ISO-IDMP規格の実装ガイドはISO TC215にて検討されることとなり、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、日本もICH内外の国際的な動向を注視しながら、日本独自の要件に適う実装を検討していく必要がある。

2. 国内既存の医薬品コードとの対応調査

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に用いている再審査コードについては、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、また、会社や適用の変更等に対する対応方法も検討する必要がある。そのため、日本においては、今後は新たな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の特徴（長所・短所）をさらに検討しながら、これら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。

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

今後、ISO-IDMPが各極にてICSRに活用されれば、国内及び海外の安全性及び医薬品情報

交換が円滑となり、国内外の安全対策の推進が促進されるものと期待される。一方で、ICSRに基づく安全性評価の効率化の上で、さらに今後検討すべき課題についても整理が必要となる。そこで、本年度は、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を行った。

1) 現行の副作用報告データベース利用上の課題

現行の症例報告データベースに関しては、重複報告や欠損データが多い点が、利活用上の問題点である。また、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、現行のデータ利用の際には、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。

2) 各国のデータベース比較における課題

今回の解析から、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、これに遺伝的な要因も関与している例も知られているが、今回の重症薬疹の報告割合の結果は、上記の知見とも対応するものであった。しかしながら、他の要因として、各国(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、民族に関する情報は得られないことから、民族差を考慮した正確な評価は困

難である。従って、今後の新システムを用いた評価においても、他の要因を考慮した解釈が必要となる。

3) 国際間の円滑な安全性情報交換及び利活用推進に向けた検討課題

今後、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る。また、これらの解析から、副作用の発症要因、地域(民族)差等の種々の副作用研究への応用も促進されることが期待できる。

その一方で、安全性情報をリスク評価において有効に活用する上では、国・地域毎の医薬品規制情報(国別の承認薬・治験医薬品に関する情報)や、副作用診断基準、薬物応答性の民族的要因等の学術的な情報提供基盤の充実化も望まれる。

E. 結論

ISO-IDMPの実装に向けて、ICH、ISOならびに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、こうした国際的な議論を注視しながら、国内の実情に考慮しながら、MPID実装のための準備を継続していく必要がある。また、今後、各国にてIDMPを利用した新ICSRシステムによる安全対策活動を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

ステイブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) (平成18年11月厚生労働省)

2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹) (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

(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

表 1. ISO-IDMP国際規格

医薬品情報を電子的に交換するための情報モデルの提供
ICH M5の医薬品辞書に対応した5つの規格

- ISO 11615 (MPID)
- ISO 11616 (PhPID)
- ISO 11238 (Substance)
- ISO 11239 (Dose form, Route of administration,
Units of presentation, packaging)
- ISO 11240 (Units of measurements)

IDMP: Identification of Medicinal Product

(): ICH M5の辞書名

表 2. MPIDの要件及び例

(アセトアミノフェン錠200 mg「〇〇ブランド」)

MPID (regional ID)	
MPID	XXXXXXXXXX
商品名	アセトアミノフェン錠200 mg「〇〇ブランド」
製造販売業者名 (ID)	〇〇製薬
製造販売国	JP
承認番号	21600AMX00012000
承認国	日本
承認日	20040401
成分名 (substance ID)	アセトアミノフェン、メグルミン、D-マンニトール、 結晶セルロース、……etc.
含有量*	アセトアミノフェン 200 mg
剤形 (ID)*	錠剤/tablet
投与経路 (ID)	経口/oral
	他 200 項目程度

*PhPIDと共通

表3 国内既存の主な医薬品コードとMPID要件との対応

コード名称	管理者	桁数	内容	適用	MPID検討上のメリット	MPID要件上のデメリット
再審査用コード	厚生労働省 審査管理課	数9桁	医薬情報研究所が番号を整理、承認後に発番。再審査及び副作用報告時に使用。薬効分類番号(4)+投与経路(1)+成分番号(2)+連番(2)	副作用報告 (医療用医薬品) 再審査	・薬効分類等を含むコード体系	・ブランド名単位のコードであり、異なる用量でも同じコードとなる。 ・後発品を特定できない。 ・0D錠を区別できない場合がある
一般用医薬品コード	厚生労働省 経済課	英数12桁	一般用医薬品、薬価未収載医療用医薬品、医療用・一般用兼用医薬品 薬効分類番号(3)+剤形(1)+承認(2)+用途区分(1)+連番(5)	副作用報告 (一般用医薬品)	・薬効分類等を含むコード体系	
承認番号	厚生労働省 審査管理課	英数半角16桁	承認時に付与される番号。 承認年(3)+承認権限区分(2)+承認区分(英3)+当該年の通し番号(5)+旧薬事法関係(3)	承認	・商品名と承認番号が1:1。 ・市場に出る時点で必ず附番。	・コード体系は主に承認情報からなる。 ・承認時期により、附番ルールが異なる。 ・必ずしも全ての承認番号が把握・管理されていない。
薬効分類番号	総務省	数4桁	日本標準商品分類(6桁)のうち、上2桁「87」を除いた下4桁の番号。	各種の医薬品コード		同一コードが複数の医薬品に附与される。
薬価基準収載医薬品コード	厚生労働省 経済課	英数12桁	通称厚生省12桁コード。薬価収載時に付与。薬効分類番号(4)+投与経路(1)+成分番号(2)+剤型(1)+規格分類(1)+同一規格単位内の銘柄番号「00」+チェックデジット(1)	医療会計事務等	・薬効分類等を含むコード体系	・再使用を容認 ・再申請によりコードが変更される
YJコード	(株) 医薬情報研究所 (じほう)	英数12桁	薬価基準収載品目の全ての品目に対し個々のコードが附与。	添付文書情報提供サービス	・薬効分類等を含むコード体系	・再使用を容認
JANコード	(財) 流通システム開発センター	数13桁	個々の医薬品の販売用包装単位ごとに付与される統一商品コード。企業コードは(財)流通システム開発センターに申請。 国コード(2)+企業コード(5)+各企業独自の商品アイテムコード(5)+チェックデジット(1)	物流	・全ての商品の販売・流通ようにバーコード表示して汎用される統一コードであり、国際的な標準化が図られている ・再申請によりコードが変更されない	・再使用が容認されている。 ・コード内に会社コードを含むため、企業の合併等があるとコードが変わる場合がある。 ・国コード、メーカーコード以降はメーカーの責任で附番管理する。
HOTコード	(財) 医療情報システム開発センター (MEDIS)	数9桁	医薬品マスターの基本となる番号。電子カルテにおける使用と現在汎用されているコードとの対応付けを目的として作成。薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品(YJ)コード、レセプト電算処理用コード、JANコード)との対応表を持つ。JANコードと1対1。	電子カルテ等医療機関及び保険薬局での利用。 医療用医薬品のみ。	・薬価基準収載医薬品コード、個別医薬品(YJ)コード、レセプト電算処理用コード、JANコードとの対応表を持つ。 ・再使用が禁止。 ・再申請によりコードが変更されない。 ・WEB登録にて、自動附番される仕組み有り。	・コード体系になっていない。 ・企業の自由参加のため、HOT番号がない商品がある ・製薬企業の自己責任によるメンテナンス ・コード内に会社コードを含むため、企業の合併等があるとコードが変わる場合がある。 併売の場合、同じ薬が二つのコードを持つことがある。
		数13桁	HOT7 処方用 7桁 6桁 + CD HOT9 調剤用 4桁 会社識別2桁 包装用2桁 HOT11 物流用 2桁 包装携帯識別 JANコード対応用			
MPID	各規制当局		未定：全ての医薬品コードを統一するデータ量を含む固有の識別子【商品名、製造販売業者、製造販売国、承認番号、承認国、承認日、成分名、含有量、剤型、投与経路】	副作用報告		

表4 MPID要件と国内既存医薬品コードとの関係 —カルバマゼピンの事例—

ブランド名	MPID要件									既存の医薬品コード				JANコードの分類項目			
	商品名	販売企業名 (現在)	販売国/ 承認国	承認番号	承認年月日	成分名	含量	剤型	投与 経路	薬効分 類番号	再審査用 コード(*1)	薬価基準取 載 医薬品コード(*2)	JANコード	HOTコード	規格単位	包装単位 単位	包装 形態
テグレートール (*3)	テグレートール錠 100mg	(株)ノバルティ スファーマ	日本	20300AMZ00826000	1991年10月23日	カルバマ ゼピン	100mg	錠剤	経口		1139002F2026	4987443254947	1006315020101	100mg 1錠	錠	バラ	500
												4987443254954	1006315020201	100mg 1錠	錠	PTP	10
													4987443254985	1006315020202	100mg 1錠	錠	PTP
	テグレートール錠 200mg	(株)ノバルティ スファーマ	日本	20300AMZ00827000	1991年10月23日	カルバマ ゼピン	200mg	錠剤	経口		1139002F1062	4987443463455	1006308020101	200mg 1錠	錠	バラ	500
												4987443259966	1006308020201	200mg 1錠	錠	PTP	10
												4987443463509	1006308020202	200mg 1錠	錠	PTP	10
	テグレートール細粒 50%	(株)ノバルティ スファーマ	日本	21500AMZ00527000	2003年11月25日	カルバマ ゼピン	500mg/g	細粒剤	経口		1139002C1082	4987443283817	1006254020103	50% 1g	G	バラ	100
												4987443283824	1006254020104	50% 1g	G	バラ	500
レキシシン	レキシシン錠100mg	(株)第一三共	日本	20900AMZ00669	1997年12月3日	カルバマ ゼピン	100mg	錠剤	経口		1139002F2034	4987081450633	1006322010102	100mg 1錠	錠	バラ	1000
												4987081450640	1006322010201	100mg 1錠	錠	PTP	10
												4987081450619	1006322010202	100mg 1錠	錠	PTP	10
	レキシシン錠200mg	(株)第一三共	日本	21800AMX10140	2006年1月30日 (*4)	カルバマ ゼピン	200mg	錠剤	経口	1139, 1179	1139002F1097	4987081464081	1006292010202	200mg 1錠	錠	PTP	10
												4987081450657	1006292010203	200mg 1錠	錠	PTP	10
												4987081464050	1006292010301	200mg 1錠	錠	バラ	1000
	レキシシン50%細粒	(株)第一三共	日本	15300AMZ00070	1978年1月25日	カルバマ ゼピン	500mg/g	細粒剤	経口		1139002C1058	4987081450398	1006278010101	50% 1g	G	バラ	100
												4987081450404	1006278010201	50% 1g	G	バラ	500
アメル (後発品)	カルバマゼピン錠 100mg「アメル」	(株)共和薬品 工業	日本	21300AMZ00225	2001年3月14日	カルバマ ゼピン	100mg	錠剤	経口		1139002F2042	4987058161036	1139051010101	100mg 1錠	錠	PTP	10
												4987058161111	1139051010102	100mg 1錠	錠	PTP	10
												4987058161555	1139051010201	100mg 1錠	錠	バラ	500
	カルバマゼピン錠 200mg「アメル」	(株)共和薬品 工業	日本	21300AMZ00226	2001年3月14日	カルバマ ゼピン	200mg	錠剤	経口		1139002F1070	4987058162033	1139044010101	200mg 1錠	錠	PTP	10
												4987058162118	1139044010102	200mg 1錠	錠	PTP	10
												4987058162552	1139044010201	200mg 1錠	錠	バラ	500
	カルバマゼピン細 粒50%「アメル」	(株)共和薬品 工業	日本	21300AMZ00224	2001年3月14日	カルバマ ゼピン	500mg/g	細粒剤	経口		1139002C1066	4987058160558	1139037010101	50% 1g	G	バラ	500

*1: 無償公開はされていない。

*2: 表4に掲載の品目についてはYJコードも同一

*3: 販売会社名は2回変更されており、それぞれの製品ごとに承認日は異なる。

- ・1965年3月15日 テグレートール錠(200mg含有)承認(藤沢薬品工業)
- ・1967年3月15日 テグレートール細粒(50%含有)承認(藤沢薬品工業)
- ・1978年10月12日 テグレートール細粒承認(日本チバガイギー)
- ・1979年6月14日 テグレートール錠承認(日本チバガイギー)
- ・1990年3月6日 効能追加の承認
- ・1991年10月23日 テグレートール錠100mg承認 テグレートール錠200mg承認(テグレートール錠の名称変更)
- ・2003年11月25日 テグレートール細粒50%承認(テグレートール細粒の名称変更)

*4: 販売名変更による 旧販売名:レキシシン錠、承認年月日:1978年1月25日

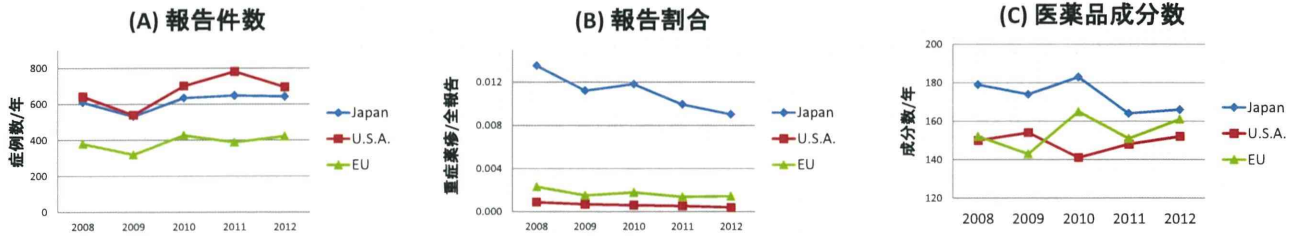


図1 重症薬疹症例報告の日米欧における5年間の推移の比較

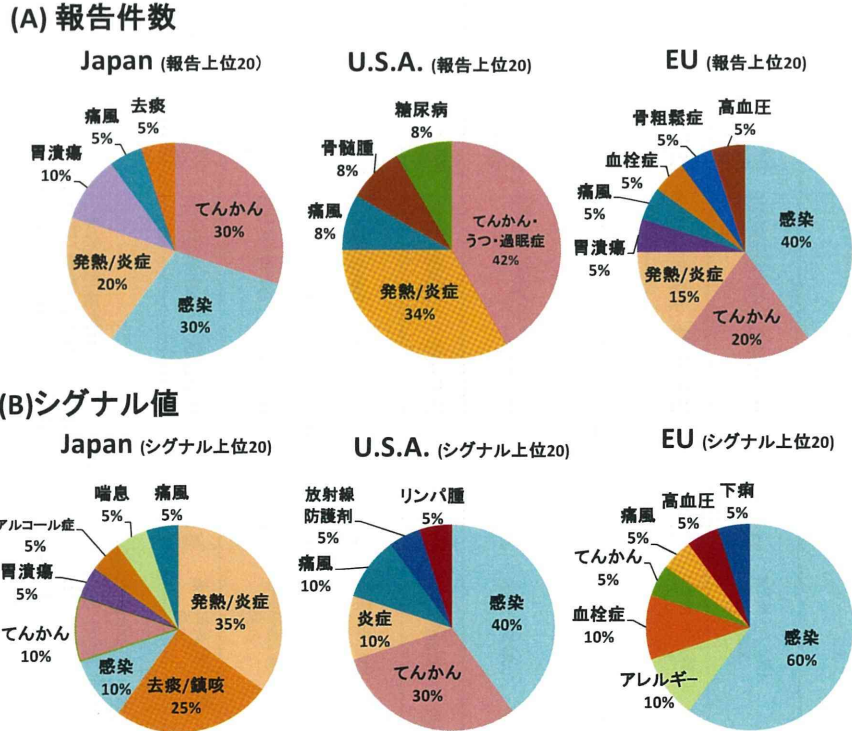


図2 日米欧における重症薬疹症例報告上位20の医薬品分類(2008-2012)

表5 日米欧における重症薬疹症例報告件数上位20の医薬品(2008~2012)

順位	Japan			U.S.A.			EU		
	医薬品成分名	適応	件数	医薬品成分名	適応	件数	医薬品成分名	適応	件数
1	allopurinol	痛風	240	phenytoin	てんかん	702	lamotrigine	てんかん	90
2	lamotrigine	てんかん	206	lamotrigine	てんかん	347	amoxicillin	感染	80
3	carbamazepine	てんかん	176	valdecoxib	炎症	172	ibuprofen	発熱/炎症	79
4	acetaminophen	発熱/炎症	113	trimethoprim	感染	155	clavulanate	感染	55
5	loxoprofen	発熱/炎症	102	sulfamethoxazole	感染	152	carbamazepine	てんかん	46
6	zonisamide	てんかん	62	ibuprofen	発熱/炎症	93	acetaminophen	発熱/炎症	44
7	phenytoin	てんかん	61	carbamazepine	てんかん	90	ciprofloxacin	感染	37
8	clarithromycin	感染	60	levofloxacin	感染	59	ceftriaxone	感染	35
9	levofloxacin	感染	56	allopurinol	痛風	56	omeprazole	胃潰瘍	31
10	phenobarbital	てんかん	54	vancomycin	感染	43	valproic acid	てんかん	28
11	lansoprazole	胃潰瘍	53	lenalidomide	骨髄腫	40	levetiracetam	てんかん	25
12	diclofenac	発熱/炎症	52	sitagliptin	糖尿病	38	allopurinol	痛風	24
13	celecoxib	炎症	51	azithromycin	感染	37	enoxaparin	血栓症	22
14	garenoxacin	感染	48	moxifloxacin	感染	36	fluconazole	感染	22
15	carbocisteine	去痰	47	acetaminophen	発熱/炎症	36	tazobactam	感染	22
16	famotidine	胃潰瘍	43	telaprevir	肝炎	34	naproxen	発熱/炎症	21
17	amoxicillin	感染	42	duloxetine	うつ病	33	piperacillin	感染	21
18	sulfamethoxazole	感染	37	celecoxib	炎症	32	alendronic acid	骨粗鬆症	20
19	trimethoprim	感染	37	amoxicillin	感染	27	doxycycline	感染	20
20	valproic acid	てんかん	35	amodafinil	過眠症	26	furosemide	高血圧	20

青字: 日米欧に共通

表6 日米欧における重症薬疹症例シグナル(PRR)上位20の医薬品(2008-2012)

順位	Japan					U.S.A.					EU				
	医薬品成分名	適応	PRR	χ ²	件数	医薬品成分名	適応	PRR	χ ²	件数	医薬品成分名	適応	PRR	χ ²	件数
1	tiaiprofenic acid	炎症	39.5	78.2	3	valdecoxib	炎症	160	25640	172	dimetindene	アレルギー	262	542	3
2	aurothiomalate	リウマチ	27.2	102	5	phenytoin	てんかん	134	73340	702	benzylpenicillin	感染	81.7	243	4
3	metamizole	炎症	26.9	151	7	fosphenytoin	てんかん	83.9	737	10	clemastine	アレルギー	30.3	85.8	4
4	ambroxol	去痰	26.8	250	11	allopurinol	痛風	65.7	3447	56	phenoxymethylpenicillin	感染	30.1	113	5
5	clofedanol	鎮咳	25.2	48.0	3	nevirapine	HIV	48.3	370	9	phenobarbital	てんかん	22.0	140	8
6	roxatidine	胃潰瘍	23.1	43.6	3	trimethoprim	感染	36.7	5102	155	allopurinol	痛風	17.9	362	24
7	serrapeptase	炎症	22.3	468	24	sulfamethoxazole	感染	36.1	4929	152	sulbactam	感染	16.7	117	9
8	roxithromycin	感染	17.6	47.5	4	amifostine	放射線防護剤	33.5	95.7	4	ceftibuten	感染	14.1	24.7	3
9	carbocisteine	去痰	17.5	712	47	phenobarbital	てんかん	29.5	138	6	torasemide	高血圧	11.8	48.9	6
10	cyanamide	アルコール症	17.3	200	14	carbamazepine	てんかん	27.9	2244	90	ceftriaxone	感染	10.5	286	35
11	zonisamide	てんかん	16.3	868	62	clobazam	てんかん	27.1	51.5	3	ampicillin	感染	10.1	40.4	6
12	cefteram	感染	15.1	92.4	8	lamotrigine	てんかん	25.2	7227	347	ticlopidine	血栓症	9.64	30.5	5
13	diprophylline	喘息	13.7	35.5	4	vancomycin	感染	23.7	903	43	gentamicin	感染	8.63	19.9	4
14	pranoprofen	発熱/炎症	13.7	35.5	4	procaine	感染	23.0	43.0	3	doxycycline	感染	8.06	116	20
15	ibuprofen	発熱/炎症	13.4	92.1	9	ibritumomab tiuxetan	リンパ腫	21.6	40.1	3	cefepime	感染	7.85	11.7	3
16	phenobarbital	てんかん	13.2	593	54	tazobactam	感染	20.0	233	14	loperamide	下痢	7.69	51.5	10
17	dihydrocodeine	鎮咳	13.2	22.9	3	piperacillin	感染	19.9	232	14	fluconazole	感染	7.42	115	22
18	tipepidine	鎮咳	12.9	66.2	7	dapsone	感染(真菌)	19.3	69.2	5	enoxaparin	血栓症	7.40	114	22
19	allopurinol	痛風	12.7	2395	240	febuxostat	痛風	18.7	117	8	tazobactam	感染	7.09	108	22
20	mefenamic acid	炎症	12.6	53.4	6	sulfasalazine	炎症	18.3	97.5	7	meropenem	感染	6.90	34.6	8

シグナル有の条件: PRR ≥ 2, χ² ≥ 4, N ≥ 3

橙字: 日米欧に共通

表7 日米欧共通に上位20以内の医薬品
(報告件数またはシグナル値)

報告件数	PRR
<i>allopurinol</i>	<i>allopurinol</i>
amoxicillin	phenobarbital
carbamazepine	
lamotrigine	
acetaminophen	

太字: 日米欧共通の医薬品

表8 報告件数及びシグナル値ともに上位20内の
医薬品 (国/地域別)

Japan	U.S.A.	EU
<i>allopurinol</i>	<i>allopurinol</i>	<i>allopurinol</i>
carbocisteine	carbamazepine	ceftriaxone
phenobarbital	lamotrigine	doxycycline
zonisamide	phenytoin	enoxaparin
	sulfamethoxazole	fluconazole
	trimethoprim	tazobactam
	valdecoxib	
	vancomycin	

太字: 日米欧共通の医薬品

表9 国/地域に特徴的な重症薬疹症例の報告医薬品※

医薬品成分名	報告件数 [順位 (/全医薬品数)]			PRR [順位 (/報告3件以上の全医薬品数)]		
	Japan	U.S.A.	EU	Japan	U.S.A.	EU
	件数 [/384]	件数 [/372]	件数 [/363]	PRR [/171]	PRR [/147]	PRR [/168]
clarithromycin	60 [8]	2 [182]	19 [21]	6.5 [45]	1.4 -	2.0 [85]
<i>zonisamide</i>	62 [6]	2 [158]	4 [132]	16.3 [11]	4.2 -	6.0 [30]
<i>ceftriaxone</i>	27 [26]	13 [35]	35 [8]	3.7 [81]	10.3 [36]	10.5 [10]
ciprofloxacin	5 [106]	22 [22]	37 [7]	1.9 [111]	2.7 [70]	3.3 [63]
clavulanate	6 [91]	10 [46]	55 [4]	3.9 [78]	6.8 [46]	3.6 [54]
omeprazole	17 [37]	2 [190]	31 [9]	4.5 [69]	0.3 -	2.6 [75]
sulbactam	24 [29]	2 [175]	9 [50]	4.0 [76]	23.2 -	16.7 [7]

※単一地域で上位10以内(報告数またはシグナル)、かつ他地域で20位より下位の医薬品

太字: 単一地域で報告数及びシグナルともに上位20以内

■: 報告上位10以内、■: シグナル上位10または20以内

表10 アロプリノールによる重症薬疹発症例の投与量・併用薬の比較

	Japan (N=240)	U.S.A. (N=56)	EU (N=24)
通常用量: mg/day	200-300	200-300 (400-600)	100 - 900
投与量: mg/回	50-300	100-300	150-300
併用薬: 件数 (上位5)	<i>furosemide</i> 30 <i>amlodipine</i> 18 <i>lansoprazole</i> 15 <i>famotidine</i> 13 <i>warfarin</i> 13	<i>furosemide</i> 5 <i>acetylsalicylic acid</i> 4 <i>lisinopril</i> 4 <i>amlodipine</i> 4	<i>metoprolol</i> 3 <i>acetylsalicylic acid</i> 2 <i>omeprazole</i> 2 <i>simvastatin</i> 2 <i>dexamethasone</i> 2 <i>methotrexate</i> 2 <i>enalapril</i> 2

青字: 降圧剤・利尿薬

橙字: 抗血栓薬

紫字: 胃腸薬

緑字: 高脂血症薬

赤字: 抗炎症/リウマチ薬

表11 ソニサミドによる重症薬疹発症例の投与量・併用薬の比較

	Japan (N=62)	U.S.A. (N=2)	EU (N=19)
通常用量: mg/day	200 - 400	200 - 400	300 - 500
投与量: mg/回	13.4 - 300	100 - 200	NA
併用薬:件数 (上位5)	valproic acid 15 carbamazepine 8 lansoprazole 7 loxoprofen 6 famotidine 6 magnesium oxide 6	NA	clobazam 2 carbamazepine 1 clonazepam 1 levetiracetam 1 midazolam 1 norepinephrine 1

NA: not available:

赤字: 抗てんかん剤・躁状態治療

茶字: 鎮静薬

紫字: 解熱・鎮痛・抗炎症薬

青字: 胃潰瘍薬

緑字: 制酸剤緩下剤

黒字: 血圧上昇

表12 セフトリアキソンによる重症薬疹発症例の投与量・併用薬の比較

	Japan (N=27)	U.S.A. (N=13)	EU (N=35)
通常用量: g/day	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	1.0 - 4.0
投与量: g/回	0.36 - 2.0	0.5 - 2.0	1.0 - 2.0
併用薬:件数 (上位5 or 2件以上)	famotidine 2 furosemide 2	fluconazole 2 pantoprazole 2 tigecycline 2 warfarin 2 fentanyl 2	insulin human 3 paracetamol 3 furosemide 3 hydrocortisone 3

緑字: 降圧利用薬

赤字: 抗菌薬

橙字: 抗凝固薬

黒字: 糖尿病薬

茶字: 鎮痛薬

紫字: 解熱・鎮痛・抗炎症薬

青字: 胃潰瘍薬

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
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-I DMP) について	医療情報学	34巻2号	81-88	2014

