

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）個別症例安全性報告における医薬品識別情報の国際規格への円滑な国内対応に向けた課題の調査・整理等に関する研究
（英語）Research on issues of the International Standards of “Identification of Medicinal Products” implementation in Japan

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）佐井 君江
（英語）Kimie Sai

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長
（英語）National Institute of Health Sciences, Division of Medicinal Safety Science, Section Chief

II 研究開発の概要

ISO IDMP (ISO Identification of Medicinal Products) は、医薬品識別のためのデータの項目及び構造を規定した5種類のISO (国際標準化機構) 規格の総称である。ICH E2B (R3) ガイドラインに準拠し、本邦でも個別症例安全性報告 (ICSR) への利用を検討中である。本研究事業では、5種のISO IDMP 国際規格のうち、各国で特に検討を要する“商品名識別情報 (MPID)”、“製剤名識別情報 (PhPID)”、及び“成分名識別情報 (Substance ID)”を中心に、下記1)から3)の課題について検討し、これらの結果を基に、4) ICSR ならびにリアル・ワールド・エビデンスへの活用も視野に入れたIDMP 国内標準の在り方とともに、国内外の既存コードとの対応やその相互活用性についても考察を加えることを目的として、以下の調査、検討を行った。

(1) 医薬品識別情報の国際規格の実装における課題整理と国内標準項目の検討

1) 海外のISO IDMP 実装準備状況・課題の調査

主にISO TC215におけるIDMP実装に向けた国際的な議論や、各国の実装に向けた取り組みについて調査した。ISO TC215 WG6では、各国の円滑なISO IDMPの実装をサポートするための新たな技術仕様書等の開発 (MPIDのロジカルモデル等) の議論が進められるとともに、国際的なハーモナイズに関わる課題として、グローバルPhPIDの生成やこれに関連する剤形コード、また、グローバルSubstance IDやそのコア

項目等の検討の必要性が明らかとなり、その解決策の議論とともに ISO 規格・実装ガイドの改訂について検討されている。国際薬事規制当局者プログラム (IPRP) では IDMP ワーキンググループが設立され、各規制当局や世界保健機構 (WHO) との間で、各国の実装状況や課題が共有されている。また、グローバルな PhPID のメンテナンスに関しては、WHO により WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) が担うことが提案され、そのためのパイロットスタディも開始されている。

海外では、欧米を中心に実装が開始されているが、米国では既存のコードシステムを利用する方向で、U.S. National Drug Code (NDC) や、成分 ID として Unique Ingredient Identifier (UNII) を利用することとし、米国内向けの成分登録システム (G-SRS) を整備している。欧州 EMA では、ISO IDMP に対応した 4 種のマスターデータ整備事業 (SPOR) において段階的な稼働を開始しており、EU の IDMP 実装ガイドの作成及び改訂が進められている。EU における成分登録システム (EU-SRS) の開発や、IDMP 情報交換のための Health Level 7 Fast Healthcare Interoperability Resources の導入についても、米国 FDA と連携しながら検討が進められている。また、EU では、IDMP 実装にフォーカスした欧州委員会による UNICOM プロジェクトが進行中であり、同プロジェクトで提示された IDMP 実装に向けた種々の課題の分析や解決策について、ISO TC215 WG6 と連携して検討が進められている。今後もこれらの国際的な議論を注視しながら、本邦における IDMP 実装への影響の有無について、検討が必要と考えられる

2) 各種 IDMP の国内標準項目の検討

国内にて附番管理を行う MPID について、国内既存医薬品コードとの関係や相互活用性を検討するため、既存の各種医薬品コードの特性 (網羅性、MPID コード体系との類似性、管理組織等) を整理し、数種の医薬品コードについて、MPID の要件をもとに、MPID 候補について検討を行った。

(2) 国内既存の医薬品識別コードの標準化における課題と活用の検討

1) 国内既存の医薬品識別コードに関する調査

医薬品識別コードの標準化における課題と活用の検討を目的とし、医療機関で利用されるコードを中心に、各薬剤コード間の関係を精査した。病院では流通・購買 (GTIN)、医事 (レセ電算コード)、診療 (YJ コード、ローカルコード等) と目的に応じて利用される薬剤コードがある。購買やレセプトでは業界デファクトとして、あるいは制度として各薬剤コードが運用されているが、診療情報に関しては病院ごとのローカルコードが利用されることが多い。厚労省補助事業等では HOT コードの利用が求められるが、HOT コードは複数の既存コードを紐づけた管理番号であり、特定の利用目的で病院に導入されるものではない。そのため一部を除き病院には普及しておらず、臨床データベース構築等では HOT コードへの変換が必要となる。HOT コードと他の主要コードとの対応ファイルが公開されているが、完全なマッピングは困難であり、臨床研究に支障が生じている。臨床研究活用のためにコード割り当ての負担を課すのではなく、病院に標準コードが流通する仕組みが必要である。

2) 国内医薬品識別コード間のマッピングと有効利用性の検討

i) 各種の薬事コード・流通コードとの対応の検討

医療現場での医薬品の取り違いによる医療事故の防止や、トレーサビリティの向上のため、対象の医療用医薬品に関して包装単位ごとに GS1 バーコード (GTIN) を用いた表示が義務化された。また「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等の一部を改正する法律 (令和元年 12 月 4 日公布) により、従来の医薬品製品に同梱されていた紙の添付文書を廃止し、外箱の GS1 バーコードを読み取ることで最新の添付文書や関連文書を閲覧できるシステムが導入される (令和 3 年 8 月 1 日より)。今後、国内では GS1 バーコード (GTIN) と臨床データとの対応付けやその導入方法の検討が重要と考えられる。

ii) 国内医薬品識別コードが診療リアルワールドデータ (RWD) に反映されるための方策の検討

薬機法の改正により、2021年8月1日から添付文書の情報更新方式が変更される(2021年8月1日施行)。医薬品等の外箱の符号(GS1 バーコード; GTIN)からインターネットを介して電子化された添付文書にアクセスできることとなる。この法改正によるインパクトは大きく、病院内での医薬品コードの管理方法の重要な転換点となり得ると考えられる。そこで、GS1 バーコード(GTIN)を基軸とした、臨床研究活用を含む医薬品コードの各種ユースケースをカバーする、一貫性あるコードの管理・活用プロセスについて整理・考察した。

2) 電子カルテ等 RWD への IDMP 応用の動向調査

米国では主要医薬品コード体系として NDC と RxNorm がある。NDC は国レベルで確立されているが、複数の医薬品識別・分類体系が存在することで情報活用上の支障をきたしていたこと、NDC は表現できる内容が限定されることから、2001年、国立医学図書館(NLM)で RxNorm が開発された。ONC(国家医療 IT 調整企画官室)は、EHR(Electronic Health Record) 認証基準の一つとして薬剤に関する EHR 間の情報交換に RxNorm を指定している。HL7 FHIR では用語標準との関係を Terminology Bindings を介して規定し、FHIR の Terminology には Using RxNorm with FHIR が示される(NDC も同様)。IDMP 関係の FHIR リソースとして MedicinalProductDefinition、RegulatedAuthorization 等(いずれも成熟度 1)が開発されている。欧州では ISO IDMP に基づいた FHIR による医薬品電子申請のプロセスに関するガイダンス「Product Management Services (PMS) – ISO IDMP in Europe、Chapter 3: Process for the electronic submission of medicinal products information, Version 1」(22 Feb 2021)が発行されている。FHIR は EHR のデータ活用に期待されており、我が国で国際的に整合のある薬剤識別情報の普及、データ活用を考える上では、薬剤コードとともに動きの早いメッセージ標準等を検討する必要がある。

(3) 国際的な医薬品識別情報交換システムの国内導入における課題の検討

1) 医薬品識別情報交換システムの開発動向の調査及び影響評価

HL7 では IDMP を FHIR の技術を用いて情報交換する仕様の開発は現在も進行中であり、また標準化投票には至っていない。なお Clinical Data Interchange Standards Consortium(CDISC)と HL7 とでは、HL7 の 2021 年 1 月の標準化投票において HL7 FHIR Implementation Guide FHIR to CDISC Mappings Release 1 が審議され、CDISC 標準のうち Study Data Tabulation Model Implementation Guide (SDTMIG) 3.2 と Clinical Data Access Standards Harmonization Implementation Guide (CDASH) 2.1 と LAB 1.0.1 の 3 標準が、FHIR release 4.0 とのマッピング結果における相違などが示された。医薬品識別情報と関連する事項の相違としては、Concomitant Medications のドメインや Adverse Events のドメインでも、主に HL7 FHIR には対応する element などがなく、extension で対応が必要であることなどが判明したが、いずれも多くの項目でマッピングは対応できた。

国内では令和 2 年 12 月には HL7 FHIR に準拠した電子処方箋データの記述仕様書案を取り纏められている。その仕様案では、様々な医薬品識別のコードが利用可能となっている。電子処方箋は RWD の活用にも寄与することから、同じ HL7 FHIR で開発が進んでいることは臨床研究での活用や副作用報告でも円滑な導入につながることを考えられる。米国では ONC によって法的に強制力のある Cures Act Final Rule supports seamless and secure access, exchange, and use of electronic health information が指定され、その 1 つに HL7 FHIR が選ばれ、いわば国策として進められている。一方、日本は研究助成によりインフラを整備して導入を図るアプローチと思われた。

2) 治験等における ICSR 及び医薬品識別コードに関する調査

EMA では 2021(令和 3)年 3 月に EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide の通知が出され、これまで任意であった E2B(R3)形式による ICSR の提出が、2022(令和 4)年 6 月 30 日までには必須となった。さらに同じ通知で、同期日には投与経路及び剤形については EDQM の用語を使うとも示されている。また

WHO-UMC は 2020(令和 2)年 12 月の WHO Drug ユーザー向けの Webcast で正式に Global PhPID の maintenance organisation となることを公表し、また 2021(令和 3)年 2 月の News で WHO Drug の substance length field を IDMP に合わせて 2022 年 3 月には大幅に拡張するが伝えられた。一方 CDISC は、TransCelerate と協力して ICH E2B (R3) に対応した CDISC CDASH に基づく企業の SAE 標準を 2021 年中にまとめる予定である。また FDA は既に 2014 年からワクチンについてのみ E2B(R3)形式で ICSR を受け付けているが、Investigational New Drug (IND)の ICSR には E2B(R2)を適用するガイドラインが出されている。日本では 2019 年 4 月より ICSR は E2B(R3)で全面的に運用していることから E2B(R3)の導入については最も進んでいる。しかし今後 ICSR などに利用する医薬品識別コードをどうするかについては依然として課題である。

(4) 既存コードとの相互利用性を視野に入れた IDMP 国内標準の提案

今後、ISO IDMP の国内導入を考える上では、ICSR への適用とともに、臨床で用いられる各種医薬品コードとの対応づけ、薬事と臨床研究データの相互活用性の観点からの検討が必要である。現行の製薬企業から規制当局への副作用報告 ICSR では、再審査コード、経済課コード、治験成分記号が用いられており、治験承認には WHO の辞書、添付文書登録には YJ コードが用いられている。一方、臨床のリアルワールドでは、レセプトコード、GS1 バーコード(GTIN)、YJ コード、HOT コードが用いられているが、全国的には院内独自のローカルコードが主流であり、医療施設の間で必ずしも標準化は図られておらず、データの相互活用における制約が課題となっている。現在、一部のコードの間では対応表が存在しているが、将来の IDMP 導入においては、副作用報告への利用とともに、リアルワールドデータ活用の観点からも、IDMP と既存の薬事コード、臨床の各種コードのフルマッピングのマスタの開発と、頻回な変更に対応し、更新し得る運用体制が必要となり、各施設またはデータ解析拠点への導入のための体制構築を検討することが重要と考えられる。各施設では院内のローカルコードと普及率の高い基軸となるコードを対応付けるシステムを導入し、データ解析拠点においては、フルマッピングのマスタを用いて、複数施設のデータを用いた安全性評価や臨床研究に利用できる体制を構築することが有用と考えられる。今後、国際的な整合性をさらに国内標準の候補とともに薬剤マスタや導入の在り方について、より具体的な検討が必要である。また、昨今のパンデミック等の緊急事態への対応においても、国際的な医薬品の供給体制の維持・管理や、新医薬品の安全性情報交換が重要となる。本邦においても、今後も欧米の実装動向を把握しながら、国際調和の面からの継続的な検討が重要と考えられる。

(5) まとめ

本研究を通して、既存の医薬品識別コードとの相互活用性も考慮した国内標準の在り方を提示することで、ISO IDMP に準拠した国内標準の開発、ならびに ICSR を含め、治験段階及び市販後の医薬品ライフサイクルを通じた安全性評価等への活用に向けた基盤整備に貢献ができると考えられる。また、昨今のパンデミック等の緊急事態においては、国際的な医薬品の供給体制の維持・管理や、新医薬品の安全性情報交換が重要となる。本邦においても、今後も欧米の実装動向を把握しながら、国際調和の面からの継続的な検討が重要であると考えられる。

Research on issues of the International Standards of “Identification of Medicinal Products” implementation in Japan

With recent globalization of drug development and supply chain, international exchange of regulatory and safety information of medicinal products has become much more important. In November 2012, five standards by International Organization for Standardization (ISO) for Identification of Medicinal Products (IDMP) have been published, which define data elements and structures for identification of medicinal products. In Japan, according to the ICH E2B (R3) guideline, application of ISO IDMP to Individual Case Safety Report (ICSR) is under consideration. Currently, activities for implementing ISO IDMP are ongoing mainly in western countries, but there are many issues to be considered in advance for its implementation in Japan.

This study was aimed to identify issues in implementation of ISO IDMP in Japan for facilitating international exchange of drug safety information and to propose the way of efficient utilization of the standards with existing drug codes. For this purpose, we investigated international activities for implementation of ISO IDMP and current issues for coexistence of a variety of drug codes in Japan.

Our investigations revealed that implementation activity is advancing mainly in Europe and USA. US-FDA will use existing coding systems complying with ISO IDMP. EMA had initiated four kinds of master data management system (SPOR) and started a phased implementation of ISO IDMP. UNICOM project supported by European Commission is also in progress. Currently, discussion is ongoing in ISO on revisions of ISO IDMP and issues raised by UNICOM project, which are important for global harmonization in implementation of these standards. EMA and US-FDA are also exploring the feasibility of Health Level 7 Fast Healthcare Interoperability Resources for exchanging IDMP message. Uppsala Monitoring Centre is proposed to become a maintenance organization of global PhPID and has started its pilot study of PhPID generation.

We also found that more than ten drug codes exist in Japan for respective purposes, but currently there is no comprehensive drug code master is available. We examined the status and role of drug code for supply chain in regulation and considered a framework for utilizing many existing drug codes in real world.

Further investigation is needed for smooth introduction of ISO IDMP in Japan, considering not only the international harmonization for ICSR purpose, but also efficient usage of existing drug codes in real world to secure drug safety in Japan.