

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590603

研究課題名(和文) 国際的医療情報標準を新薬申請様式に適用する研究

研究課題名(英文) Applying International Medical Information Standards for New Drug Submission Formats

研究代表者

小出 大介 (Koide, Daisuke)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：50313143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：新薬申請に必要な共通技術文書であるCommon Technical Documentの電子版e-CTDはICH標準として承認されている。しかし現在e-CTDの見直しとしてRegulated Product SubmissionがICHのみならず、国際的な標準化団体であるHL7およびCDISCが協力して検討が進められている。

そこで本研究ではこれらの標準モデルを、新薬申請の標準様式の次期e-CTDとして現在開発が進みつつあるRPSに適用した際の社会的影響について、現状のe-CTDに盛り込まれている技術的機能要件との対比にて検討し、開発者側へフィードバックすることにより、よりよい標準とした。

研究成果の概要(英文)：The electronic version of Common Technical Document (e-CTD) has been approved for new drug submission in ICH. However, the new major version of e-CTD is now under development as Regulated Product Submission by not only ICH but other international standard organizations, such as Health Level Seven (HL7) and Clinical Data Interchange Standard Consortium (CDISC).

In order to make it better standard, this study has been conducted for comparing the technical requirements for the current e-CTD with the next version of e-CTD which is "RPS" and evaluate the social effect of it.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：e-CTD RPS ICH HL7 CDISC

## 1. 研究開始当初の背景

日米 EU 薬事規制ハーモナイゼーション会議である ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)によって、新薬申請に必要な共通技術文書の CTD (Common Technical Document)の電子版である e-CTD は、平成 15 年(2003 年)に ICH 標準として承認され、日本でも平成 17 年(2005 年)に導入されている。しかし標準制定から 5 年以上が経過し、現在その見直しとして次期 e-CTD である RPS(Regulated Products Submission)が ICH のみならず、国際的な医療情報分野の標準化団体である HL7(Health Level Seven)および CDISC(Clinical Data Interchange Standard Consortium)が協力する JIC(Joint Initiative Council)として検討が進められている。この HL7 や CDISC の標準は米国の薬事規制当局である FDA(Food and Drug administration)を中心に導入されている。

日本でも文部科学省と厚生労働省が共同で平成 19 年(2007 年)に発表した「新たな治験活性化 5 ヵ年計画」に、「CDISC に準拠した標準仕様による EDC と HL7 に準拠した標準仕様による電子カルテのデータ交換がおこなわれるようなシステムの標準化等」として取り上げられている。HL7 は医療機関には普及しつつあるものの、製薬企業等の産業界における普及はまだ十分ではない。CDISC については、J3C (Japan CDISC Coordinating Committee)や CJUG (CDISC Japan User Group)などの団体はあるものの、その活動は日本国内ではあまり知られていない。

そこで本研究では HL7 および CDISC の標準モデルを、新薬申請の標準様式の次期 e-CTD として現在開発が進みつつある RPS に適用した際の社会的影響について、現状の e-CTD に盛り込まれている技術的機能要件

との対比にて検討し、開発者側である HL7 及び CDISC 側へフィードバックすることにより、よりよい標準とすることを目的としている。

申請者は、これまでも上記の ICH、HL7 や CDISC の会議に参加して医薬品規制情報の電子的標準化に貢献してきた。その中で、日本の製薬企業等の国際的な電子的標準化への対応の遅れに大きな危惧を抱くようになった。情報技術の分野は日進月歩であり、また医薬品の臨床開発は、外資系企業のシェアの拡大や、国際共同治験の広まりといった国際化の波も著しい。医薬品規制情報の電子的標準化の作業を進めるためには、これから日本で新たに標準を開発して国際的に打ち出していくことは極めて困難である。むしろ既に開発が進みつつある国際標準に対して日本として求められる要件を検討して反映していく方が現実的であると考えた。そこで国内でも導入されている現状の e-CTD と次期 e-CTD として開発が進んでいる RPS の技術的機能要件の相違に着目して整理し、よりよい標準とするために寄与することが海外にとってもまた日本にとっても重要であり、この分野の学術的発展にも繋がると考えた。

## 2. 研究の目的

現行の新薬申請様式である e-CTD は日米 EU で既に導入されている。しかし近年、より広い医療情報の標準化団体である HL7 及び CDISC の標準モデルの適用により、次期 e-CTD として RPS が開発されつつある。本研究ではこの HL7 及び CDISC 標準を RPS に適用する際に、日本において現状の e-CTD に盛り込まれている技術的機能要件と RPS の対比にて検討し、改善点などを開発者側へフィードバックしてよりよい標準とすることを目的としている。

## 3. 研究の方法

新たな新薬申請標準様式(RPS)に関する資料は、HL7 及び CDISC から入手し、現行の新薬申請標準(e-CTD)との比較検討は申請者側で行う。さらに申請者が国内の関係者へのヒアリングを行い、新たな技術的要件についても整理し、結果に加えて纏める。

申請者が纏めた結果を HL7 及び CDISC の国際的標準化作業の場へ還元し、改訂版の RPS のドラフトに反映させるようにする。HL7 及び CDISC から RPS のドラフトが発表されたら、申請者の提示した要件等がどの程度反映されているか再度検討し、求められる要件などは再度分析して HL7 及び CDISC 側へ還元して最終的な RPS 標準へ反映させるようにするとともに、ホームページや学会において発表する。

平成 24 年(2012 年)度としては、以下の手順により資料の収集をおこなった。

(1)HL7 及び CDISC(Kush RD, et al. NEJM. 358:1738-40, 2008.)から新たな新薬申請標準様式(RPS)に関する標準化に関する資料をそれぞれのホームページ、メーリングリストから収集する。さらに HL7、CDISC の会合にも参加し、電子的に得られない資料や情報についても関係者から得る。

(2)1 年間の得られた資料から現行の新薬申請標準である e-CTD との比較を行う

平成 25 年(2013 年)度は以下のようにして取り纏めを行った。

(3)平成 24 年(2012 年)度の(1)資料収集と(2)e-CTD との比較を継続しつつ、国内の関係者と新たな技術的要件等のヒアリングを実施する。

(4)それまでの情報収集と RPS 及び e-CTD との比較に加え、(3)のヒアリングで得られた技術的要件も加えて取り纏めを行う。

平成 26 年(2014 年)度は、(5)で取り纏めた結果について HL7 及び CDISC の場に還元する。HL7 及び CDISC から改訂版 RPS のドラフトが発表されたら、上記(1)～(5)までの作業

を繰り返し、最終的な RPS 標準へ反映させるようにするとともに、ホームページや学会において発表し、広く社会一般へ成果を還元する。

#### 4. 研究成果

初年度である平成 24 年(2012 年)度の資料収集から、現段階における新薬申請に適用される可能性の高い国際的医療情報標準の関係としては、図 1 のようにまとまった。ICH は日米 EU で標準化を進め、e-CTD は 3 極で新薬の電子申請において既に導入された。HL7 の RPS は日米欧に限らず、また新薬に限らず、広く規制品の国への電子申請に利用されるものとして開発されてきた。CDISC は新薬申請用として SDTM (Study Data Tabulation Model)および規制当局提出用解析データセットモデルとして ADaM (Analysis Dataset Model)が開発された。また CDISC では生物医学領域を網羅するモデルとして BRIDG (Biomedical Research Integrated Domain Group)が開発されており、これは ISO の標準にもすべく、ISO の医療情報分野である TC215 のワーキング(WG)6 にて審議が進められていた。これは CDISC と ISO と HL7 の間の JIC により、これら標準化団体間で相互に重複する標準は作らず、いずれかで標準となったものは他の標準開発団体でも迅速に標準と認めるようにするという協定に基づいているためであった。またこの ISO の TC215 の WG6 では、医薬品の ID である IDMP (Identification of Medicinal Product)の標準化も進められていた。この ISO の IDMP に対応して ICH M5 においても医薬品 ID の議論が進められていたが、スケジュールが守られないことや十分なテスト期間と資料が得られない、メンテナンス費用の増大の懸念などにより日本などの強い反対で廃止された。

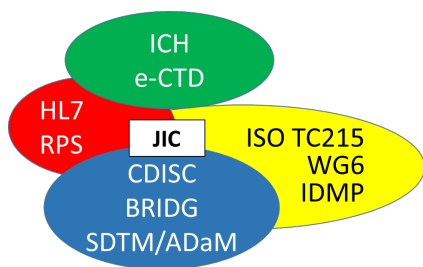


図 1. 新薬申請に適用されうる国際的医療情報標準の関係

さらに詳細な調査を進めた結果、RPS のリリース 2 がまず HL7 から発表された。これは HL7 のメッセージングの Version 3 を利用し、Reference Information Model (RIM) に基づいて作られた。ただこのモデルは各クラスが複雑に入り組んでいるおり、また汎用性があるために、ユーザー毎に多様性が生じる可能性のあるものであった。

次いで平成 24 年（2012 年）6 月には ICH にて次期 e-CTD の標準仕様案として Step2 for testing Implementation Guide (IG) がまとめられ、平成 24 年（2012 年）10 月から翌年 3 月 1 日まで意見募集が国内で実施された。また HL7 にて RPS の DSTU (Draft Standard for Trial Use) として平成 24 年（2012 年）11 月 8 日に発表され、平成 26 年（2014 年）11 月 9 日までがコメント収集期間となった。なお HL7 においてライセンス・スタンダード費用について無償との発表がその時期になされ、今後世界での導入に向けて大きな障壁がなくなった意義は大きいものであった。

さらに平成 25 年（2013 年）度では、9 月に RPS のリリース 3 のドラフトが完成して HL7 にて標準化に向けた投票が実施されたが、多くのコメントが寄せられることとなり、対応に時間がかかった。現状ではまだツールも提供されておらず、コメント処理および採否の投票は持ち越されることになった。そこで ICH では HL7 RPS のリリース 2 を基に e-CTD V4 のガイドライン作成が進められた。この新ガイドラインを基に、現行の e-CTD と仕様を比

較した結果、次期 e-CTD では「1) 一度提出したファイルは再度提出しなくても再利用可能なこと、2) CTD の構造が変更されても対応が可能なこと、3) Module 1 や STF などを含めた XML として作成できること、4) メタデータ変更が可能なこと、5) エlement や属性値等、現行バージョンから v4.0 に移行の際、マッピングができること」などが要件として挙げられた。

そして平成 26 年（2014 年）度は HL7 の RPS リリース 2 に基づく e-CTD Version 4.0 の導入ガイドが ICH より発表された。これは Step2 のガイドライン（案）であり、引き続き Step3 として日本では平成 27 年（2015 年）3 月 2 日から 5 月 22 日迄パブリックコメントが募集されることとなった。既に ICH が HL7 と共に開発した個別症例安全性報告は Step4 に達しており、そこで用いられる Controlled Terminology や平成 28 年（2016 年）度に国内導入が始まる CDISC の Controlled Terminology との整合性があるかこの導入ガイドは明確となっていない。そこでこれらの Controlled Terminology と整合性を持つことが医薬品の Lifecycle をスムーズに管理する上で重要であることをパブリックコメントとして出した。

この 3 年間において、PMDA が新薬の電子的申請で、平成 28 年（2016 年）度から CDISC の SDTM と ADaM を適用すること、e-CTD の V4 も導入することとなっており、骨組みとしては e-CTD、データそのものは CDISC の SDTM、ADaM と発表された。しかし CDISC では ISO も巻き込んで BRIDG が開発されてきていること、また ISO で IDMP が標準と認定されると、日本国内での受け入れ態勢をすぐ整えることは困難で、日本への影響は大きいと思われた。さらに米国ニュージャージー州の GSK をはじめ、製薬企業が平成 24 年（2012 年）に NPO の TransCelerate を立ち上げリソースの共有化を進めるようになり、これら新たな勢力に

については今後の動向注視が必要という結論になった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1件)

小出 大介、木村 通男、治験、臨床研究、製造販売後調査・試験の IT 化のこれから、医療情報学、査読有、32 巻(Suppl.)、2012、112-113

<http://plaza.umin.ac.jp/~koide/H26web/p0044.pdf>

[学会発表](計 3件)

小出 大介、CDISC Interchange 速報、CDISC Japan User Group Meeting、2014 年 11 月 14 日、ハコ一貸会議室 Shibuya (東京都渋谷区)

小出 大介、電子診療情報の安全対策への適用の現状、第 20 回日本薬剤疫学会学術総会、2014 年 10 月 11 日、愛媛県松山市コミュニティーセンター(愛媛県松山市)

小出 大介、ナショナルデータベースと SS-MIX の現状、応用統計学会、2013 年 5 月 24 日、パルセイロいざか(福島県福島市)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/~koide/H26web/index.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

小出 大介 (KOIDE, Daisuke)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号: 50313143