

ICH E2B (R3)の概要

ICH 実装ガイド説明会

2010. 2. 17

E2B (R3)ラポーター

遠藤 あゆみ

1. 背景
2. E2B (R3)における変更点
3. SDOプロセスについて
4. Feasibility Testingについて

1. 背景

E2B (R3) とM2の改訂

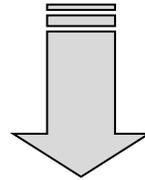
E2B (R2): 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目

M2: 個別症例安全性報告を電送するためのメッセージ仕様

2000年11月 ICH Step 4

2003年10月 国内実装～現在に至る

現在作業中



E2B (R3): データ項目の一部見直し
(項目の追加・削除等)

M2: 完全変更 (SGMLからXMLへ)

E2B(R3)の経緯(1)

2003年11月 ICH EWG 承認

2004年5月 E2B(R3) EWG 検討開始

2005年5月 E2B(R3) Guideline Step2 承認

2005年7月～9月

E2B(R3) Guideline パブリックコメント実施(国内)

2006年6月、11月 ICH会合 SDOで開発を進めることを合意

2007年2月 E2B(R3) Guideline ver. 3.94へ(Step4には未達)

✓ 2007年3月 ICHからISOへNew Work Item Proposal (NWIP)

SDOプロセスへ移行

→ ICH E2B(R3)ガイドライン ver. 3.94が当初のICH要件

2007年10月 ICH会合 ISOの進捗状況共有

✓ この間に、ICH E2B(R3) Guideline ver. 3.94とHL7 ICSR R2に乖離がないか確認するテストを実施

E2B(R3)の経緯(2)

2008年11月 ICH会合

ICH E2B(R3) Guideline ver. 3.96EWG合意

- ✓ 2009年4月～9月にかけて、ISOのDraft International Standard (DIS)に対するバロットがISOにおいて実施される
- ✓ ICH内でISO ICSR DIS案に対するAlfa testを実施

2009年6月 ICH会合

Feasibility Testing (Step 2 for Testing)承認

- ✓ ICH横浜会合以降、Feasibility Testingを実施、ICH内のテストと並行してICH外の関係者からもコメントを収集
- ✓ 2009年8月 ISO ICSR DIS案に対するコメントを取りまとめ、ISOの各国代表を介してコメント提出

2009年10月 ICH会合

テストの指摘事項について対応方法の検討

2. E2B(R3)における変更点

変更点(1)

	E2B(R3)項目 番号(仮)	E2B(R2) 項目番号	E2B(R3)項目名 ※カッコの場合はE2B(R2)項目名	変更理由
削除			(Safety report version number)	各ICSRをタイムスタンプで区別するため
削除		A.1.1	(Identification of the country of the primary source)	報告者の情報(A.2)に国情報が入るため、重複する情報は削除
移動	B.2.i.2.2	A.1.5.1	Serious	症例ごとではなく、イベントごとの評価に変更したため
移動	B.2.i.2.2	A.1.5.2	Seriousness criteria	
繰り返し	A.1.8.1.r.1	A.1.8.2	Documents held by sender	繰り返し入力を可能にするため
削除		A.1.10.1	(Regulatory authority's case report number)	症例報告番号について、規制当局とその他に分けていた項目を廃止し、一つの項目に統合
削除		A.1.10.2	(Other sender's case report number)	
追加	A.1.10.1		Worldwide unique case identification number	統合された「世界的に固有の症例識別番号」の項目
追加	A.1.10.2		First sender of this case	この項目で、規制当局かその他かの区別をする
追加	A.2.r.1.2		Reporter's telephone	住所のみであったが電話でコンタクトをとる場合に対応するため

変更点(2)

	E2B(R3)項目番号(仮)	E2B(R2)項目番号	E2B(R3)項目名 ※カッコの場合はE2B(R2)項目名	変更理由
追加	A.2.r.1.5		Primary source for regulatory purposes	1症例の情報源が複数であった場合、第一次情報源である報告者を明確にするため
移動	A.4.r	A.2.2	Literature reference	繰り返し構造を修正するため、報告者の枠から外に移動
追加	A.5.1.r.1		Study registration number	試験登録番号入力用
追加	A.5.1.r.2		Study registration country	登録国入力用
移動	A.5.2	A.2.3.1	Study name	繰り返し構造を修正するため、報告者の枠から外に移動
移動	A.5.3	A.2.3.2	Sponsor study number	
移動	A.5.4	A.2.3.3	Study type in which the reaction/event were occurred	
削除		A.3.2	(Receiver)	受信者の情報は必要ないため削除
追加	B.1.7.1.r.h B.1.10.7.1.r.h		Family history	治療歴の中に家族歴を追加
追加	B.1.7.3		Concomitant therapies	治療歴として併用療法の有無を追加
追加	B.1.8.r.a1 B.1.10.8.r.a1		MPID	医薬品使用歴の製品名コード入力用

変更点(3)

	E2B(R3)項目 番号(仮)	E2B(R2) 項目番号	E2B(R3)項目名 ※カッコの場合はE2B(R2)項目名	変更理由
追加	B.1.8.r.a3 B.1.10.8.r.a3		PhPID	医薬品使用歴の一般名コード入力用
移動	B.2.i.7	A.1.14	Medical confirmation by health professional	消費者等からの報告の場合、医療専門家による確認の有無を副作用/有害事象ごとに入力するため
移動	B.2.i.8	A.1.2	Identification of the country where the reaction/event occurred	副作用/有害事象ごとに発現時にいた国を入力するため
削除		B.2.i.2	(Reaction/event MedDRA term PT)	副作用/有害事象はLLTを入力することとし、PTは自動的に決まるので削除
移動	B.4.k.9.r.3.1	B.2.i.7.1	Time interval between beginning of suspect drug administration and start of reaction/event	個々の医薬品と個々の副作用/有害事象において表現できるようDrug/event matrixの項に移動
移動	B.4.k.9.r.3.2	B.2.i.7.2	Time interval between last dose and start of reaction/event	
追加	B.3.r.3		Comments	テスト結果に対するコメント入力用
追加	B.4.k.2.0		Study medication status	治験からの報告において医薬品がブラインドの場合のフラグ

変更点(4)

	E2B(R3)項目番号(仮)	E2B(R2)項目番号	E2B(R3)項目名 ※カッコの場合はE2B(R2)項目名	変更理由
追加	B.4.k.2.1.1a		MPID	被疑薬・併用薬の製品名コード入力用
追加	B.4.k.2.1.2a		PhPID	被疑薬・併用薬の一般名コード入力用
追加	B.4.k.2.3.r.3 B.4.k.2.3.r.4		Strength	活性物質の含有量入力用
削除		B.4.k.5.3	(Number of separate dosages)	HL7の表現方法に従うため
追加	B.4.k.4.r.11.2		Pharmaceutical dose form termID	剤形のコード入力用
追加	B.4.k.4.r.12.2 B.4.k.4.r.13.2		Route of administration termID	投与経路のコード入力用
追加	B.4.k.7.r.1		Drug indication as reported by the primary source	第一次情報源による適応を入力するため
削除		B.4.k.17	(Effect of rechallenge, for suspect drug only)	因果関係評価の項に統合したため
移動	B.4.k.9.r	B.4.k.18	Drug-reaction/event matrix	個々の医薬品と個々の副作用/有害事象の関連を表現できるようにした

変更点(5)

	E2B(R3)項目 番号(仮)	E2B(R2) 項目番号	E2B(R3)項目名 ※カッコの場合はE2B(R2)項目名	変更理由
追加	B.4.k.10.1.r		Additional information on drug	医薬品に関する付加情報(偽造薬、大量投与、父親の医薬品曝露など)
追加	B.5.5.1		Case summary and reporter's comments text	英語・日本語以外で記載された症例の 要約と報告者のコメント EUで必要とのこと
追加	B.5.5.2		Case summary and reporter's comments language	B.5.5.1に使った言語

3. SDOプロセスについて

国際標準規格の必要性

- **FDA:** 電子的医療情報の交換は全てHL7を使うことが国策により決定。**ICSRもHL7実装が必要。**
- **EMA:** 電子規格はCEN規格を満たしていることが必要。ISO/CENの協定によりISO規格は自動的にCEN規格となるため、**ICSRはISOによる開発が必要。**
- **MHLW:** 国際標準規格は必要としない。ICHガイドラインのみで実装可能。



ICHにおけるM2のリソース不足問題に対応するため、電子化の外部委託を実施

ICHにおいてSDOプロセスの導入が決定

SDOプロセスについて

➤ SDOとは

- Standard Development Organizationの略語(例; ISO、HL7、CEN)

➤ SDOプロセスとは

- ICHにおける呼称
- ICHの電子化案件について、SDOを通して規格を開発するプロセス
- 主にISOとHL7が関与
- パイロットプロジェクトとしてE2B(R3)とM5の2案件がSDOプロセスに進み、現在開発進行中
- また、新たにM2(eCTD)についてもSDOプロセスによる開発が進められている

SDOにおけるJoint Initiative

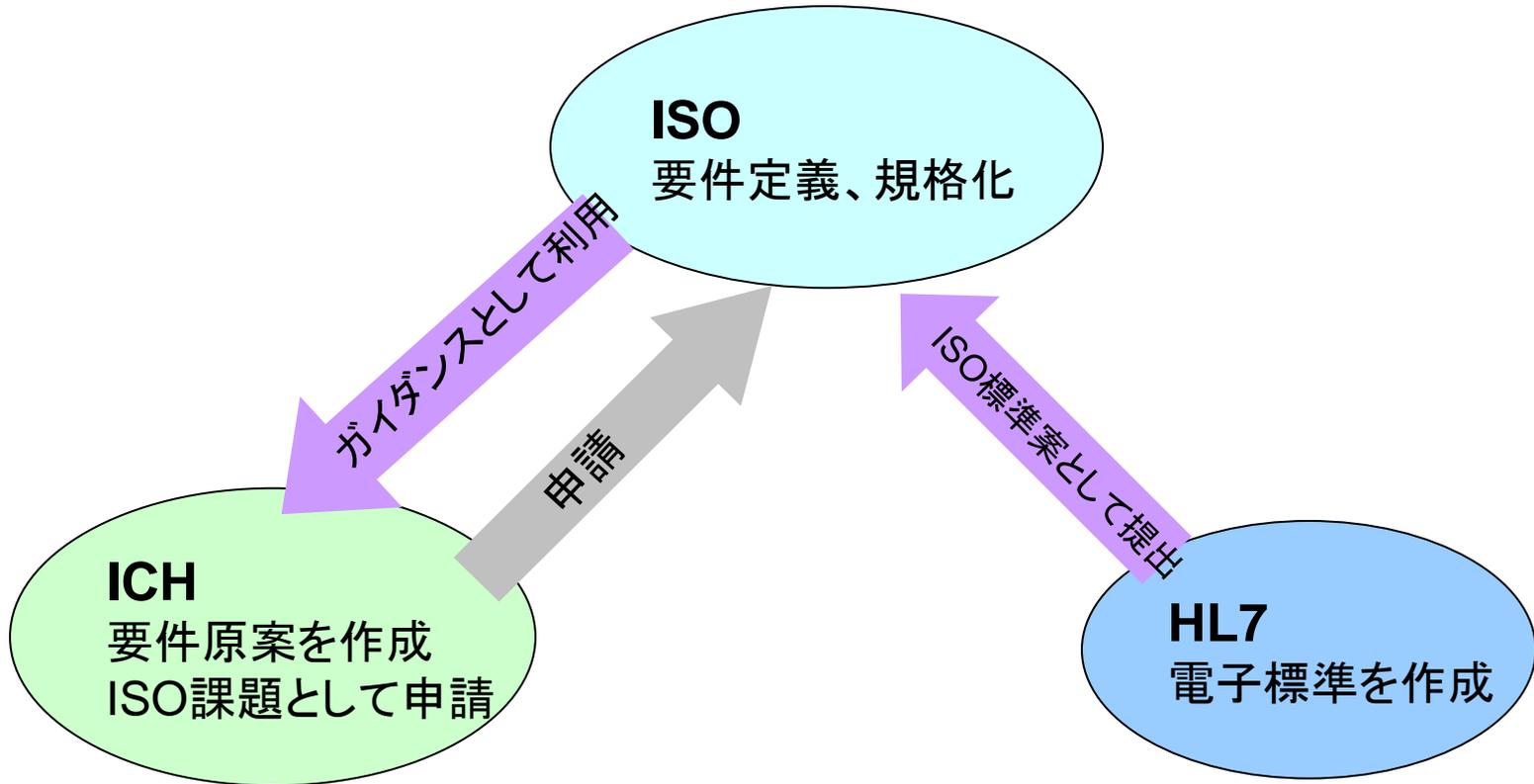
➤ Joint Initiativeとは

- 複数のSDO間で連携し、共通の国際標準規格を策定するために形成
- 参加しているSDOは、ISO/TC215、CEN/TC251、HL7、CDISC、(IEEE、DICOM、IHTSDO)
- Joint Initiative Council (JIC)というクローズドな場により方針を決定
- 明確な方針やルールがなく、行き当たりばったりな印象

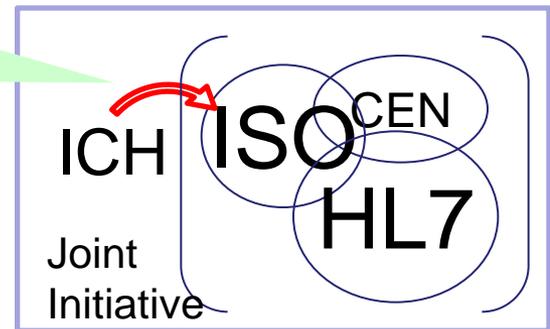
➤ Joint Initiative Project

- 米国と欧州での各国際標準規格の必要性から、Joint Initiativeによる開発の必要性があった
- JICによるJoint Initiative Projectの認定
- ICSRの開発には ISO、CEN、HL7、CDISCが参加

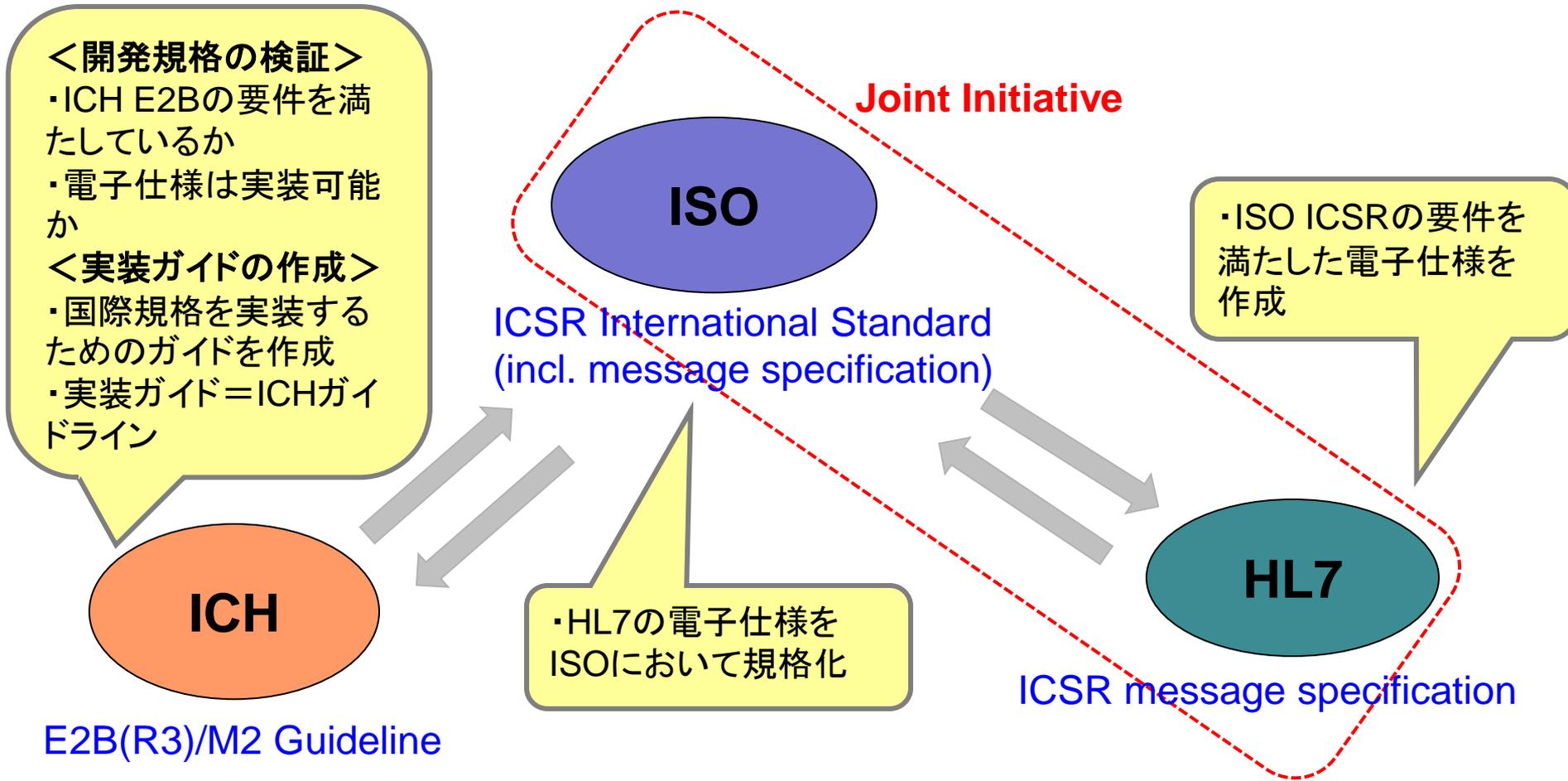
SDOプロセスのイメージ



- ・リソース増大
- ・アンコントロール
- ・要件との不適合



ICSRにおけるSDOプロセス



ISO・HL7・ICHの規格範囲

ISO ICSR規格 =

HL7 ICSR規格 =

ICH E2B(R3)/M2 =

<パート1>

医薬品、医療機器、動物用
医薬品、化粧品、サプリメント
による有害事象/副作用
報告の枠組み

<パート2>

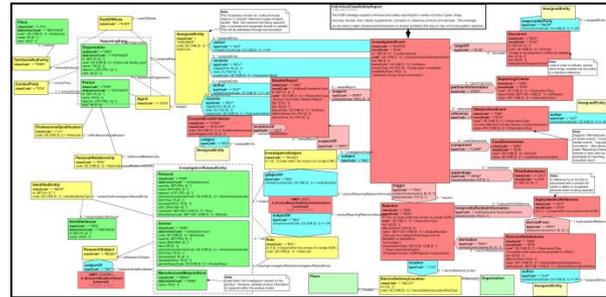
・地域ごとの必要要件

・医薬品による人における
有害事象/副作用報告

ISO・HL7規格が提供するもの

➤ HL7 ICSR規格: R-MIM

例)



➤ ISO ICSR規格: R-MIM・スキーマ

例)

```
<xs:include schemaLocation="..\coreschemas/infrastructureRoot.xsd"/>
<xs:include schemaLocation="COCT_MT970000UV.xsd"/>
<xs:include schemaLocation="PORR_MT049013UV.xsd"/>
<xs:complexType name="PORR_MT049006UV.Agent">
  <xs:sequence>
    <xs:group ref="InfrastructureRootElements"/>
    <xs:element name="representedOrganization" type="PORR_MT049006UV.Organization"
      nillable="true"
      minOccurs="1"
      maxOccurs="1"/>
  </xs:sequence>
  <xs:attributeGroup ref="InfrastructureRootAttributes"/>
  <xs:attribute name="nullFlavor" type="NullFlavor" use="optional"/>
  <xs:attribute name="classCode" type="RoleClassAgent" use="required"/>
</xs:complexType>
```

(参考)XMLインスタンス

例)

```
<controlActProcess moodCode="EVN" classCode="CACT">
  <effectiveTime value="20090101"/><!-- A.1.3 -->
  <subject typeCode="SUBJ">
    <investigationEvent>
      <id extension="A.1.0.1" root="sendersReportNamespaceOid"/>
      <id extension="A.1.10" root="worldWideCaselIdOid"/>
      <code/>
      <text mediaType="text/plain">B.5.1</text>
      <statusCode/>
      <activityTime>
        <low value="20090101"/><!-- A.1.6 -->
      </activityTime>
      <availabilityTime value="20090101"/><!-- A.1.7 -->
    </subject>
    <investigativeSubject>
      <subjectPerson determinerCode="INSTANCE">
        <name>B.1.1</name>
        <administrativeGenderCode code="B.1.5"/>
        <birthTime value="20090101"/><!-- B.1.2.1b -->
        <deceasedTime value="20090101"/><!-- B.1.9.1b -->
      </subjectPerson>
    </investigativeSubject>
  </subject>
</controlActProcess>
```

実装に必要なICHの作業

作業対象: ISOで規格化されたスキーマ(とXMLインスタンス)

▶実装ガイドの作成

- データ項目の説明見直し
- データ項目の入力値の整理
- 各データ項目の入カールの作成
- メッセージ作成に必要なコードの準備
- 入力必須項目の整理
- M項目のメッセージ作成
- Acknowledgementのメッセージ作成
- 資料添付の方法
- 参考XMLインスタンスの作成
-

▶電子標準規格のテスト

- E2B(R3)のデータ項目を全て表現可能か
- E2B(R3)のデータ項目の値を正しく入れられるか
- 繰り返しが必要な項目は繰り返し可能か
- 様々なケース(追加報、転送、取り下げ等)に対応可能か
- 様々なファイルは添付可能か
-

ISOの一般的な 標準規格開発プロセス



NWIP: New Work Item Proposal
新たな規格の提案。NWIPバロットを経て承認される。

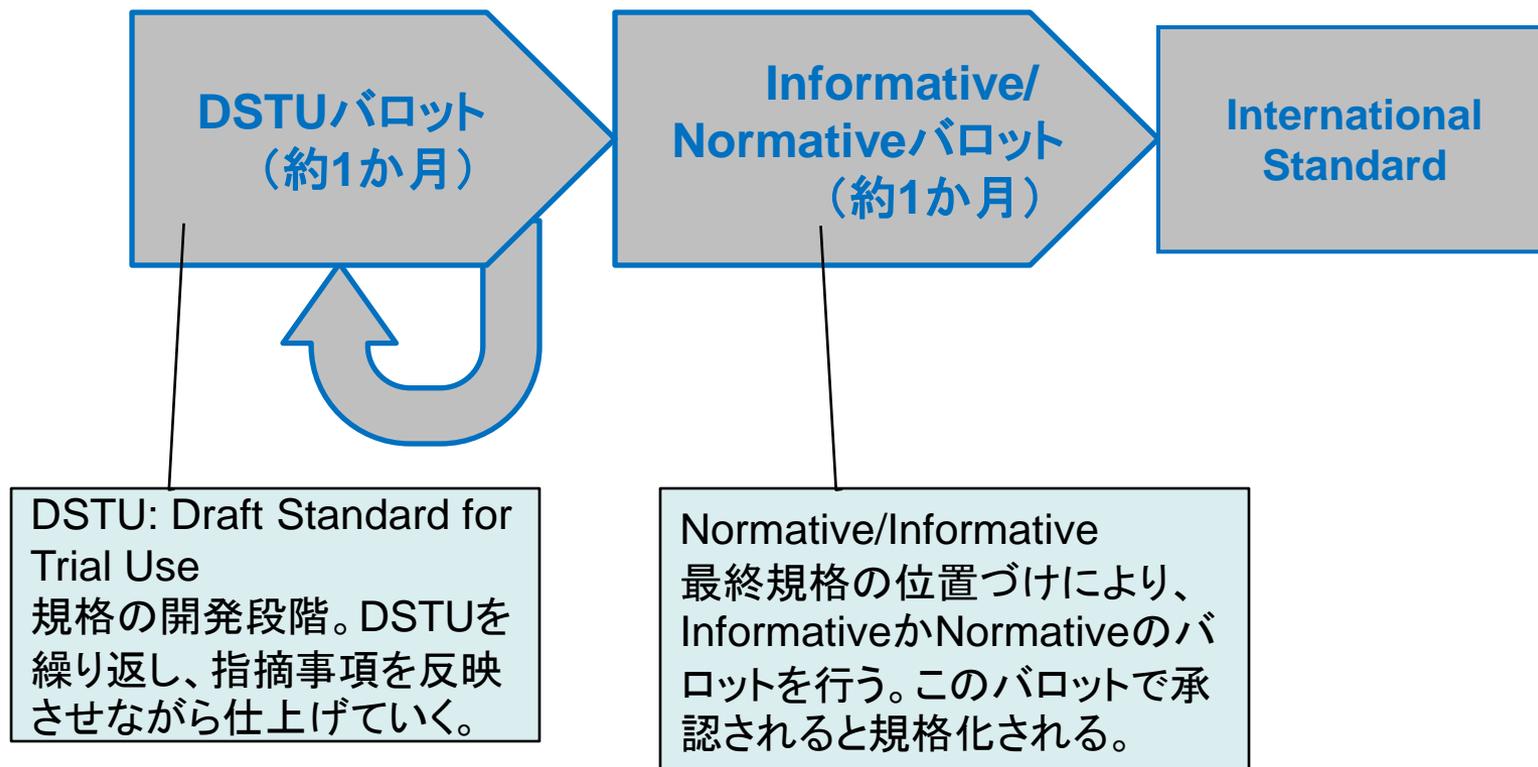
DIS: Draft International Standard
CDバロットで指摘された事項を反映させ、より最終版に近い文書に仕上げる。DISバロットを経て承認される。

CD: Committee Draft
たたき台となる基本的な文書を作成し、CDバロットを経て承認される。

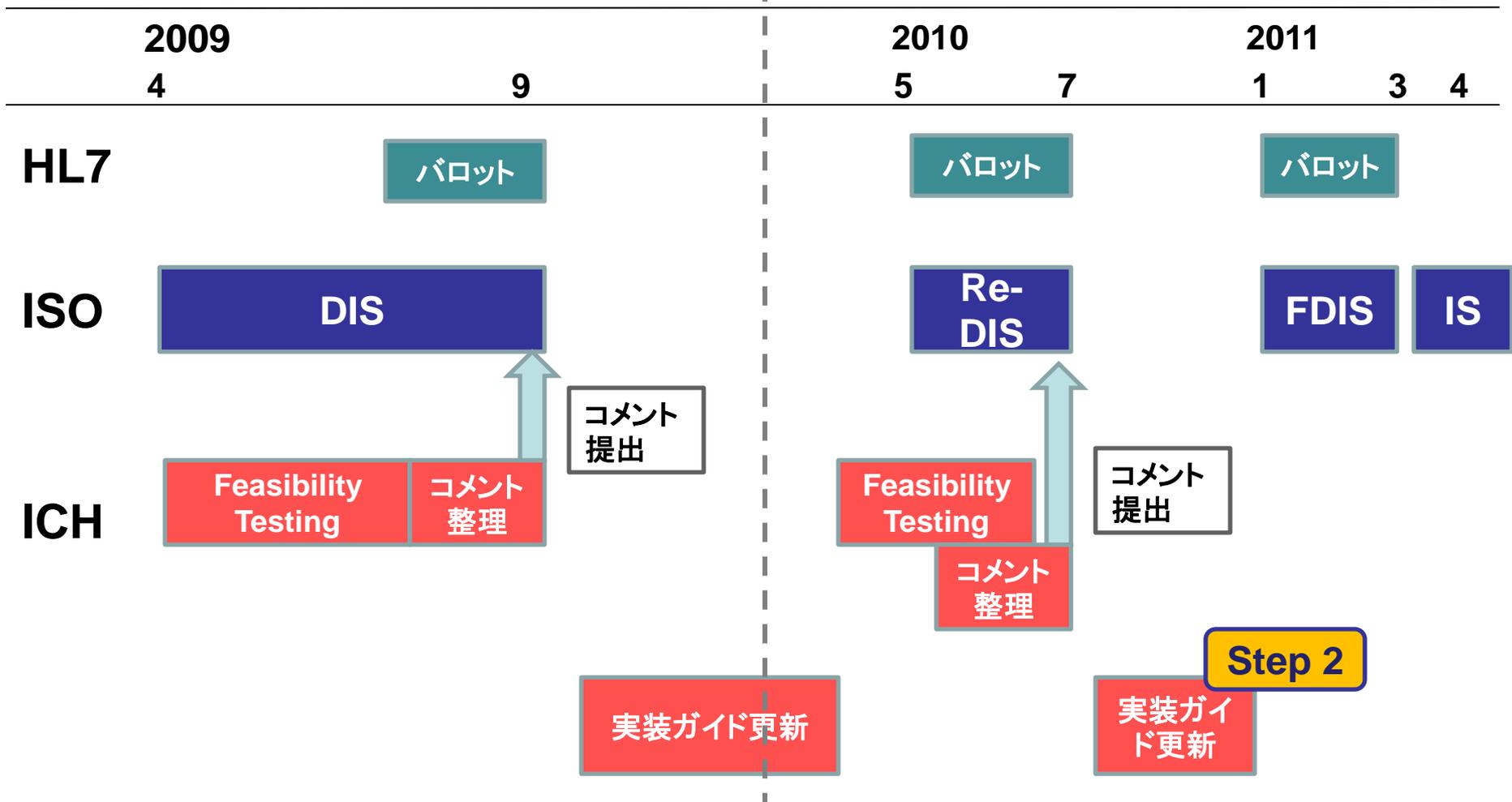
IS: International Standard
FDISバロットのコメントを反映させた最終版の文書。

FDIS: Final Draft International Standard
DISバロットで指摘された事項を反映させた、ほぼ最終版の文書。この段階以降は細かな誤字脱字の修正しか認められていない。

HL7の一般的な 標準規格開発プロセス



ISO/HL7のバロットとE2B/M2の開発プロセス



4. Feasibility Testingについて

Feasibility Testing とは

- ICHにおいてStep2前にオプションで実施するテスト
ICH内のテストとICH外からの意見収集
- テストの対象は「実装ガイド案」
E2B (R3)とM2の合同ガイドライン
- ISO(およびHL7)規格案に対し修正要求を行うことのできる最後の機会
- ICH内だけではなく、現在E2B (R2)に関与されている方々にも確認していただきたい
- パブリックコメントとは異なるプロセス
→Step 2到達後に通常のパブリックコメントを実施

Feasibility Testing の目的

➤ 電子仕様の技術的検証

- ✓ スキーマは正しいか
- ✓ 作成したインスタンスが運用上妥当か

➤ E2B/M2の要件を満たしていることの確認

- ✓ データ項目は全て表現可能か
- ✓ 値を正しく入れられるか
- ✓ 繰り返し可能か
- ✓ 様々なケース(追加報、転送、取り下げ等)に対応可能か
- ✓ 様々なファイルは添付可能か

➤ 実装ガイドの記載内容の妥当性確認

- ✓ 入力者に対する情報は十分か
- ✓ ソフトウェア・システム作成者に対する情報は十分か

文書の公開・コメント受付

- **ICHウェブサイト:** <http://estri.ich.org/>
 - ✓ 実装ガイド ドラフト版
- **PMDAウェブサイト:** <http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>
 - ✓ 実装ガイド ドラフト版 →英語
 - ✓ コメントシート →日本語可
 - ✓ コメント受付メールアドレス
 - ✓ コメントへの回答は公表致しません
- **予告案内:**
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2br3_m2_feasibility_testing_info.htm

PMDA 情報提供HP: <http://www.info.pmda.go.jp/>

医薬品医療機器情報提供ホームページ - Microsoft Internet Explorer

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A) ツール(T) ヘルプ(H)

戻る 検索 お気に入り

アドレス http://www.info.pmda.go.jp/

文字サイズ変更
 一般向け 医薬品 医療機器

独立行政法人
Pmda 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

医薬品医療機器情報提供 ホームページ
www.info.pmda.go.jp

医薬品・医療機器等の安全な使用に役立てていただくため、
医薬品・医療機器等に関する最新の情報を提供しています。

初めての方へ

医薬品関連情報 (医療関係者向け)
医療機器関連情報 (医療関係者向け)
一般の皆様向け情報
おくすり・医療機器相談
医薬品医療機器 情報配信サービス
医療用医薬品 添付文書情報
医療機器 添付文書情報
一般用医薬品 添付文書情報
体外診断用医薬品 添付文書情報
患者向医薬品ガイド・
くすりのしおり

アクセランキング ?

- 1 医療用医薬品の添付文書情報
- 2 医薬品回収
- 3 一般用医薬品の添付文書情報
- 4 医療機器回収
- 5 医療機器の添付文書情報
- 6 医薬品・医療機器等安全性情報
- 7 新薬の審査報告書等
- 8 DSU(医薬品安全対策情報)
- 9 使用上の注意の改訂(医薬品)
- 10 医薬品・医療機器に関連する医療安全対策通知

新着情報

医薬品 [平成22年2月2日]
[クラス回収](#)
該当回収品目「新鮮凍結血漿-LR「日赤」」

医薬品 [平成22年2月1日]
[クラス回収](#)
該当回収品目
「新鮮凍結血漿-LR「日赤」」
「赤血球濃厚液-LR「日赤」」
「照射赤血球濃厚液-LR「日赤」(2件)」

医薬品 [平成22年1月29日]
[「副作用が疑われる症例報告に関する情報」](#)に平成21年8月分の情報を追加しました。

[その他の新着情報はこちら >](#)

お知らせ

医薬品 [平成21年7月13日]
医薬品関連情報に「[医薬品に関するお知らせ](#)」のページを作成し、「[関係学会等からの医薬品に関する適正使用のお知らせ](#)」の情報提供を開始しました。

医薬品 [平成21年5月13日]
新規コンテンツとして、医療用医薬品添付文書情報画面に「インタビューフォーム」の掲載を開始しました。今後、順次掲載されていく予定です。

医薬品 [平成21年4月1日]
政府の「IT新改革戦略」に基づく「重点計画-2008(ITによる医療の構造改革)」の関連施策の一つである「医薬品の添付文書に記載する病名の標準化の推進」に資するため、厚生労働省の指導の下、(財)日本医薬情報センターの協力を得て本ページに「[効能効果の対応標準病名](#)」のリンクを掲載しました。

[その他のお知らせはこちら >](#)

参加者募集中!!
財団法人日本薬剤師研修センター研修会のご案内
Pmda
適正使用のための医薬品情報
～副作用早期発見をめざして：皮膚科領域の副作用～
平成21年9月12日(日) 広島
平成21年10月23日(月) 広島
平成22年2月14日(日) 名古屋・平成22年3月14日(日) 名古屋

個別症例安全性報告の電子仕様開発(ICH E2B(R3)/M2)における
Feasibility Testingの実施予告について

一般の皆様へ
ホームページで提供している情報をご利用される前に必ずお読み下さい。

患者向医薬品ガイド
医療用医薬品の正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立てていただくために提供するものです。

おくすりQ&A
比較的多く寄せられた消費者からの質問及びその回答や医薬品に関して守っていただきたい一般的な情報を掲載しています。

重篤副作用疾患別対応マニュアル(一般の皆様向け)
重篤度などから判断して必要性の高い副作用について、患者さんや医療関係者などが活用する初期症状、治療法、判別法などを包括的にまとめたものです。

医療機器Q&A
比較的多く寄せられた消費者からの質問及びその回答や医療機器に関して守っていただきたい一般的な情報を掲載しています。

くすりの説明文書検索
(一般用医薬品添付文書検索)
消費者が、医師の処方によらず、個人の判断で薬局・薬店で買うことができる一般用医薬品の説明書(添付文書情報)の検索のページ

おくすり相談・医療機器相談 窓口のご案内

2010.2.17

ページが表示されました

インターネット

Feasibility Testing の スケジュール(案)

- 5月初: DISバロット開始
並行してFeasibility Testing開始(約1ヶ月)
- 6月初: コメント締切り
- 6月中: ICH内でコメント整理
- 6月下: ISOへコメント提出

お願い

- 電子規格に影響する指摘は今回が最後の機会です 是非ご確認ください
- Feasibility Testingの開始時期にご注意ください
開始時期に変更があれば、予告案内を更新します
- 電子規格に影響しないコメントも歓迎します