

ICH 即時報告会

M5 トピックリーダー

GSK 木村 徹

本日お話する内容

1. M5の概要
2. サンディエゴ会合の結果
3. 解決すべき課題
4. 日本へのインパクト

M5の目的とスコープ

目的: MPID(医薬品の製品情報)の規制当局間の交換

—以下の項目をImplementation Guide(IG)で規定

- データ項目及びデータフィールドの属性
- 剤形、投与経路等のControlled vocabulary (CV) (統制用語)
- 電子的情報交換を可能とする電子仕様(Message)

Scope: ファーマコビジランス

例) 副作用報告(ICSR)の医薬品情報を3極(日本、EU、US)間で交換
— 同一有効成分に対して3極間で共通の番号を振り、これらの番号をICSRの医薬品情報に用いることで、ICSR内の医薬品の有効成分の特定を可能とする

M5で作成する主な辞書の項目

- ✓ **MPID (Medicinal product identifier):**
 - 商品名に対応するID
- ✓ **PhPID (Pharmaceutical product identifier):**
 - 一般名に対応するID
- ✓ **Substance ID:**
 - 成分名に対応するID
- ✓ **Dose form/Rote of admin/unit of presentation/packaging**
 - 剤形、投与経路、表現単位、パッケージに対応するID
- ✓ **Unit of measurements:**
 - 用量単位に対応するID

M5に含まれる情報

ID	説明	例
MPID : 製品名	製品名とそれに対するID	アセトアミノフェン錠200 mg「PMDA」
PhPID: 一般名	有効成分名、剤形、含量とそれに対するID	アセトアミノフェン
Substance: 有効成分名	成分名	アセトアミノフェン

Controlled Vocabularies	説明	例
Dose form	剤形	錠剤
Route of Administration	投与経路	経口
Unit of measurement	用量単位	mg
Unit of presentation	表現単位	200mg/1each

IDに紐付く情報の例(1)

MPID(アセトアミノフェン錠200 mg「PMDA」)

MPID (regional ID)	
MPID	XXXXXXXXXX
商品名	アセトアミノフェン錠200 mg「PMDA」
製造販売業者名 (ID)	PMDA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	

PhPIDと
共通

IDに紐付く情報の例(2)

PhPID

(アセトアミノフェン)

PhPID (universal)	
PhPID level 1	YYYYYY
PhPID level 2	YYYYYY00
PhPID level 3	YYYYYY22
PhPID level 4	YYYYYY0022
医薬品名 (substance ID)	アセトアミノフェン
含有量	200 mg
剤形	錠剤

PhPID level 1: 有効成分

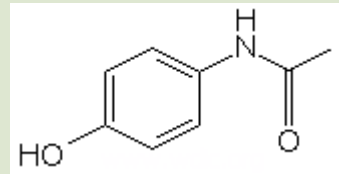
PhPID level 2: 有効成分+含有量

PhPID level 3: 有効成分+剤型

PhPID level 4: 有効成分+含有量+剤型

Substance ID

(アセトアミノフェン)

Substance ID (universal)	
Substance ID	ZZZZZZZ
成分名	アセトアミノフェン
化学名	N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide
CAS登録番号	103-90-2
構造式	
分子式	C8H9NO2
他	

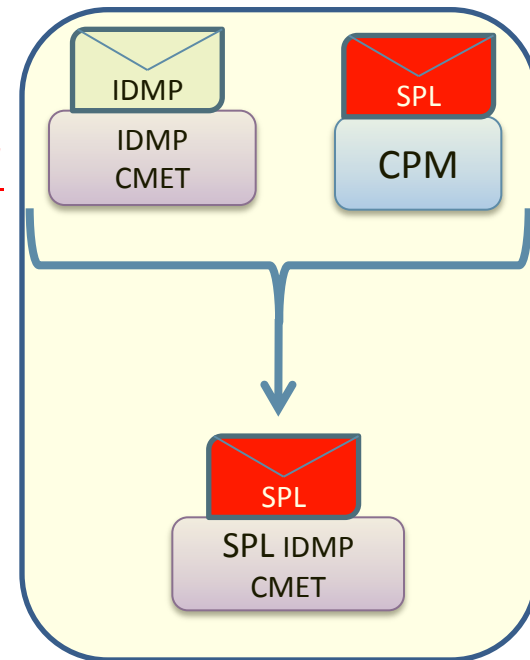
Substance IDは添加物にも振られる

M5の経緯

- Nov. 2003 ICH EWG 発足
- May. 2005 M5 ガイドライン、ステップ2サインオフ
- Jul.-Sep. 2005 M5 ガイドラインに対し、パブコメ実施
- Feb. 2007 M5 ガイドラインver. 5.1



その後、ICHの案件をISO、HL7等の標準化団体に依頼し、規格開発する事に決定。⇒SDOプロセスに舵を切る

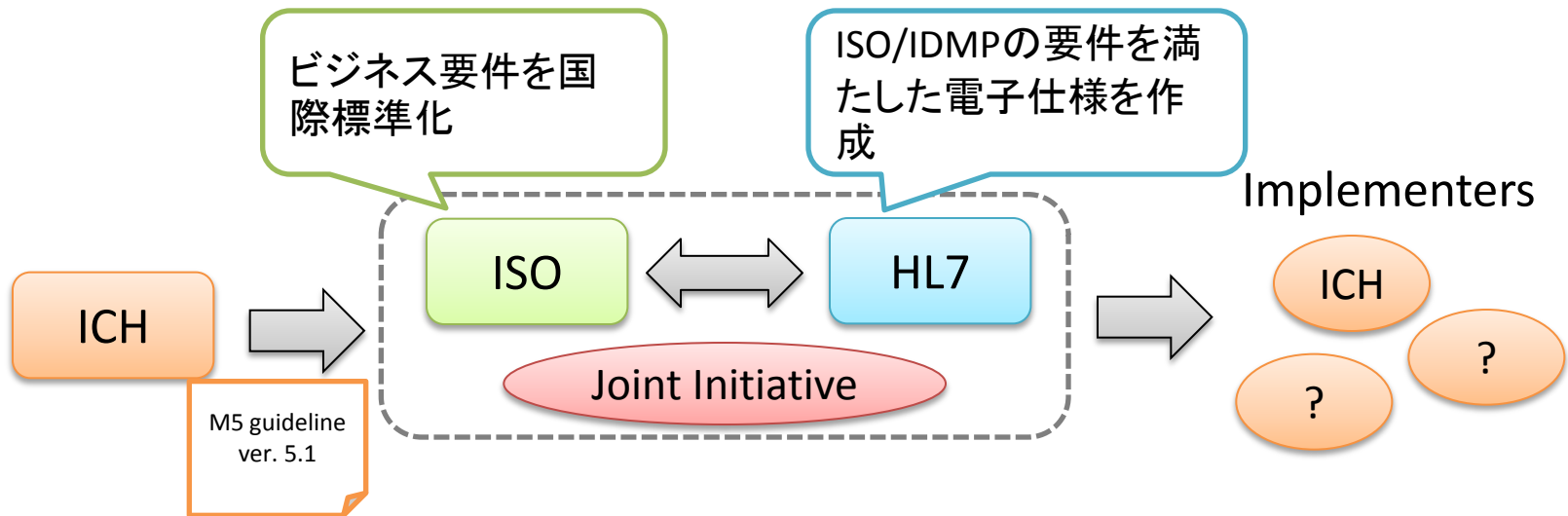


- Jun. 2012
 - ICHとしてメッセージ(電子的交換) 部分の対応をISOに依頼していたが、本件実施に至らず。
 - 一方で、HL7において独自にISO/IDMPデータを運べるように作られていた、HL7/IDMPメッセージとSPL (Structured Product Labeling) メッセージを使う案が福岡会合で出てきた。
 - 福岡会合では、折衷案である、SPLメッセージを元にしたメッセージ(SPL IDMP CMET)をM5メッセージとして利用する事がSCに提示され、本メッセージが実際に利用可能であることを、αテストで確認することとされた。
- Oct. 2012
 - ISO IDMP IS (International Standard) が10/26付でパブリッシュされた。

SDOプロセス

SDO: ISO、HL7などの標準化団体の総称

SDOプロセス: ICHの案件をSDOを通じて規格開発するプロセス



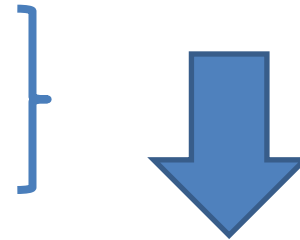
SDOプロセスの枠組みとは別にHL7で開発されていたSPLメッセージの使用が提案された。期待されていたSDOプロセスとは異なった形となっている。

Joint initiative :
ISOとHL7が協働で重複作業をなくすための試み

ISO IDMPとICH IGとの関係性①

ISO IDMP(Identification of Medicinal Products):
医薬品情報を電子的に交換するための情報モデルの国際規格を提供

ICH M5 IG (Implementation Guide)
ISO IDMPで規格化された情報モデル
HL7 SPLで規格化された電子仕様



- これらを基にICHとして使用する項目や入力ルール等について検討。
- ICH として使用する必須、任意項目などを検討。
- IGの構造を6つのModuleとした。

ISO IDMPとICH IGとの関係性②

- ISO IDMP

M5の5つの辞書に対応する5つの規格を作成

- **ISO 11615** (MPID)
- **ISO 11616** (PhPID)
- **ISO 11238** (Substance)
- **ISO 11239** (Dose form, Route of administration, and Unit of presentation, packaging)
- **ISO 11240** (Unit of measurement)

ICH M5 IG:

新たに全体の構成、各辞書の関係性を説明するための**Module 0**を作成し全体で6つのModuleで構成

Module 1: MPID (Medicinal product identifier):

Module 2: PhPID (Pharmaceutical product identifier):

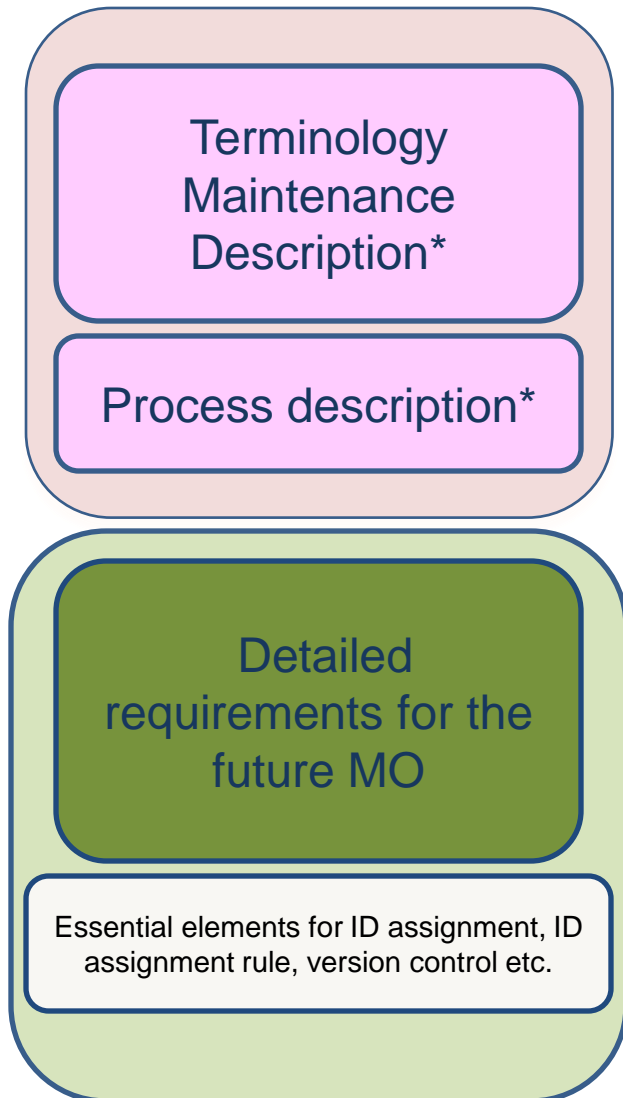
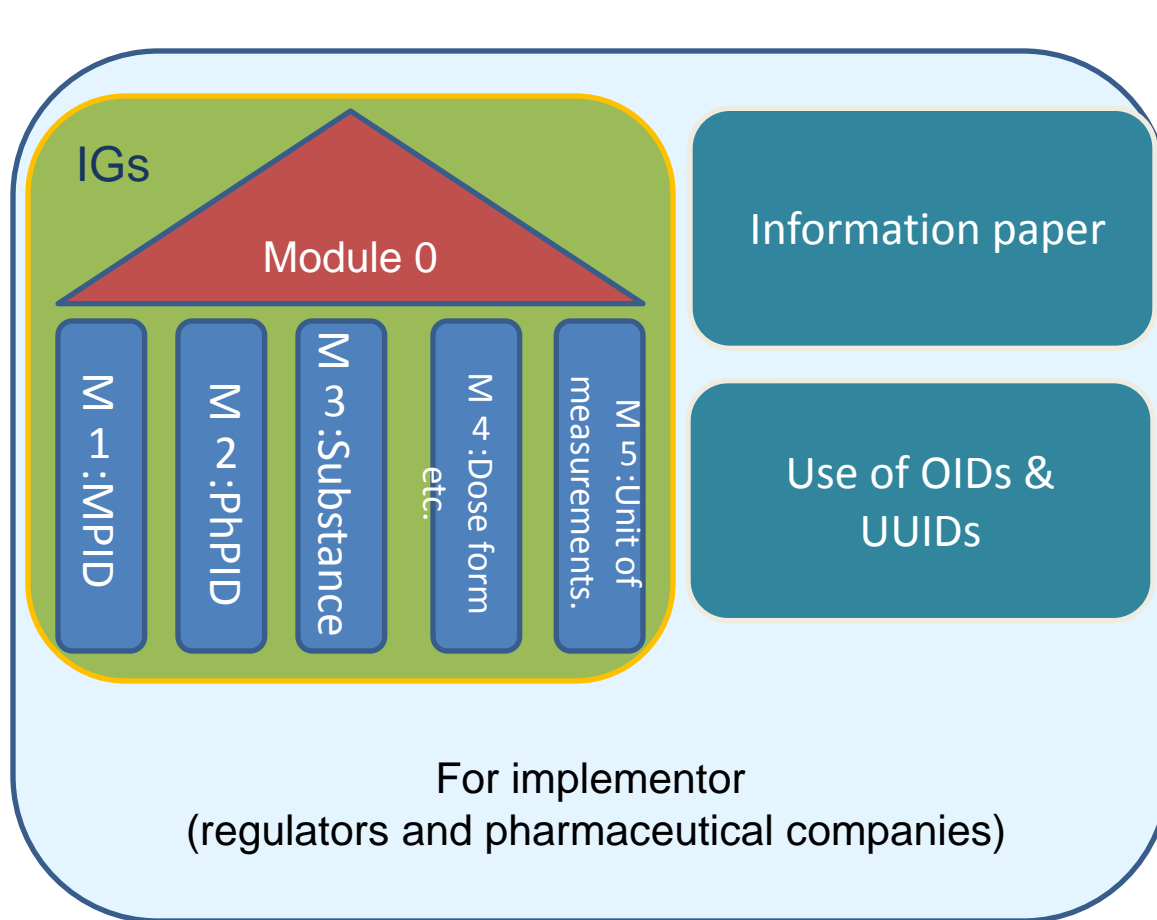
Module 3: Substance ID:

Module 4: Dose form/Route of admin/unit of presentation/packaging

Module 5: Unit of measurements

ISO・HL7の動向及びM5 IGについて

IGの全体構成 FukuokaにてSC承認済み、再掲



* To be discussed if included in the IG or provided as separate documentation

本日本話する内容

1. M5の概要
- 2. サンディエゴ会合の結果**
3. 解決すべき課題
4. 日本へのインパクト

サンディエゴ会合で決定された事項

- **ステップ2へ上げる事を断念**
 - セビリア会合(2011年11月時)において、M5 IGのstep2到達時期は、HL7の進捗にあわせ、**2012年11月会合を目標**とすることとしていた。
- **メンテナンス組織(MO)についてのスキーム**
 - いくつかのオプション全てについて試算するのではなく、メンテナンスコスト、confidentialityの面等から見て最もリーズナブルと考えられる「既存の組織」を用いてメンテナンスを実施するオプションのみを試算することに合意
- **新たなワークプランの策定:**
 - EU法制化の関係で実装期限が厳命された。
- **そのための方策**
 - 臨時会合の実施: 2013.3. 米国: FDAがホスト
 - ステップ2時のSCポスタルサインオフ

ステップ2へ上げる事を断念

ステップ2断念の主な理由

- IGの完成度が不十分だった
 - Module 3 サブスタンスについては、HL7メッセージ挿入作業の遅延のため、ドラフトが上がってきたのが、会合一週間前だった。
- レビューが不十分だった
 - EWG内でのレビューが不十分
 - 不十分なIGのまま、M2レビューに回ってしまった。
- サブスタンスのαテストが終わっていなかった
- 具体的なメンテナンスの方策、方向性が未決定だった

α テスト：サンディエゴ会合での実施・確認事項

- MPID: 日欧米の α テスト結果の共有が行われ技術的な問題について議論がなされた。
- PhPID: 日本が α テストを実施。日本にとっての必須項目のみで、メッセージが作れる事を確認している。
 - 欧米はテストを実施していないものの、PhPIDとMPIDはデータ項目やデータの構造が重複しているため、MPID の α テストの結果を持って、PhPID の α テストも終了とみなされた。



**MPID、PhPIDについては、SPL メッセージを
“M5のメッセージ”として利用する事に合意**

メンテナンス組織についての検討

- 既存のMOを使用する事
- MOに関するガバナンス体制

既存のMOを使用する事に決定

- セビリア、福岡での宿題
以下の3つのオプションについて予算見積もりを検討し、サンディエゴで検討結果をSCに諮る事
 - 既存の組織を使う
 - 第三者組織に委託する
 - 行政同士で協力した組織を作る
- 主に以下の理由により、いくつかのオプション全てについて試算するのではなく、欧米既存のMOを用いてメンテナンスするオプションのみを試算する事で合意。
 - IDに紐づく内容の知的財産権の問題
 - コスト面での優越性

既存MOと対応する辞書Module

MOs

Algorithm
only TBC

FDA using
SRSID

EDQM

UCUM &
EUTCT

ICH M5
Module

PhPID
Module 2

Substances
Module 3

Vocabularies
Module 4

Measures
Module 5

MPID(商品名に対応するID)については、その製品を承認した各規制当局で附番を行う。MOの議論からは除外。

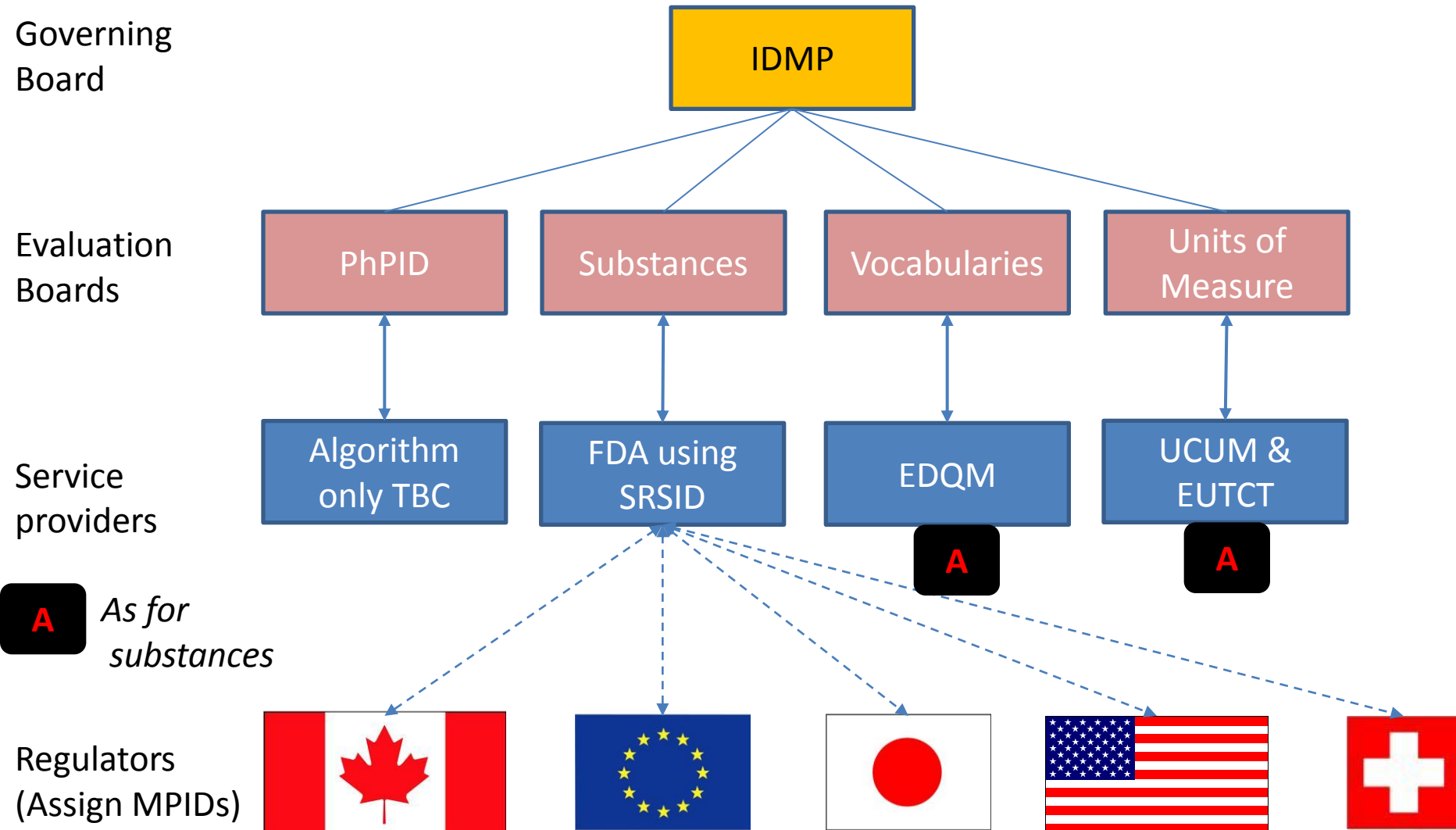
メンテナンス方針(再掲)と検討する事になった 既存MOについて①

- Module 2: PhPID: 一般名に対応するID
 - 規制当局がPhPIDsを附番し、当局同士で情報交換、及び公表を行う
 - PhPIDを附番するために必要なすべての項目は、MPIDの項目と重複している。
 - MPIDを附番する各規制当局において、附番が可能
 - 一定のアルゴリズムを決め、正確に適用することで、常に同じ項目の組み合わせに対し、同じIDが附番されることが可能
 - USで実装中のSPLのアルゴリズムを元に検討をおこなう。
- Module 3: サブスタンス:
 - 福岡会合で既に案が出ていた、既存の仕組み(FDAで使用中のサブスタンス登録システム:SRS)を採用。
 - SRS (Substance Registration System)によるUNII (Unique Ingredient Identifier)とよばれるコードの各成分に対する登録が実施されている。

メンテナンス方針(再掲)と検討する事になった 既存MOについて②

- **Module 4:** Dose form/Rote of admin/unit of presentation /packaging
 - 各極で既に作成しているリストが有る。そのうち、欧州医薬品品質部門(EDQM)が管理しているデータを使用する。
- **Module 5:** Unit of measurements
 - UCUM (Unified Code for Units of Measure)をベースにしており、すでにメンテナンス組織(Regenstrief Institute)が存在するメンテナンスしているのはUCUMコードのみ。
 - EUTCT(The European Union Telematics Controlled Terms): EU諸国をはじめ、NCI(National Cancer Institute)等でメンテナンスされている用量単位コードとの紐付けや、紐付いたデータの翻訳作業等をEUTCTで行う事になる。
 - <http://eutct.ema.europa.eu/eutct/displayWelcome.do;jsessionid=ZgLHQx6DTJtQJGvn5SyLYWQPYHqdRQzt6szL1054QrjJLgtb62N8!435786374#>

メンテナンス組織のガバナンス



新たなワークプランの策定

- ワークプラン:

EU法制化の関係で実装期限が厳命された。

- 2016.7: 実装

- 2014.6: ステップ 4 SCサインオフ

- ステップ4から実装までには最低18カ月必要

- 2013.4-10: パブコメ

- 2013.3下旬: Step 2 SCポスタル・サイン・オフ

- 2013.3中旬: EWG臨時会合 (US, FDAがホスト)

		2012		2013						2014	
Task Assignment	Meetings	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar		Nov	Dec		Jun
	HL7 Meetings										
	ICH Meetings						June				
	CPM/SPL/IDMP Ballots										
	Preparation for ballots										
	ICH M5 Deliverables										
	Alpha Message testing										
	Implementation Guide										
M2 EWG	M5 IG Review by M2										
ICH Secretariat	HL7/ISO Copyright										
FDA lawyer	Legal review										
M5 EWG	ICH M5 IG finalisation for SC sign off					Interim F2F Mtg					
EU (EMA)/EFPIA	M5 Information Paper										
M5/M2 EWG	OIDs Information Paper										
M5 EWG	XML Reference Instances										
M2 EWG	Communication on ICH website										
	ICH SC Step 2 postal sign off										
	Public Consultation						Apr-Oct				
	Beta Testing						Apr-Oct				
	Step 4										
	SC sign off										
	Maintenance items:										
	Agreement in principle from service providers										
	Maintenance document										
	Formal agreement to implement										
	Pilot testing									Jan-Jun	
	Final agreement to continue following successful completion of pilot										

スケジュールを守るための方策

- 臨時ICH M5 EWG 会合の実施：
2013.3月中旬：米国にて実施予定
 - FDAがホスト
 - EWGとしてステップ2に上げる事の最終確認
- 臨時会合で確認後ICH SCに対しポスタルサインオフを要請

本日お話する内容

1. M5の概要
2. サンディエゴ会合の結果
- 3. 解決すべき課題**
4. 日本へのインパクト

解決すべき課題①

-ステップ2に移行するまでに-

- IG (Module 0-5)
 - 各Moduleのリバイスとレビュー⇒完成
 - 適切なレビューの実施
 - M2 EWGレビュー
 - HL7/ISO著作権パートレビュー
 - FDA ロイヤーレビュー
 - Module 2 (PhPID: 一般名に対応するID)
 - アルゴリズムの開発、ドキュメントの作成
- M5 information paper
- OIDs (Object Identifier) information paper
- XML reference instance
- メンテナンスに関し、かかる費用の算出と、既存の組織を使った際にどのような問題点があるか、その洗い出し
- α テストの実施、結果の共有と分析:
 - サブスタンス

解決すべき課題②

- 頻繁にSCに進捗を報告する方策を検討。
以下は、サンディエゴ会合SCにて出された意見
 - 臨時会合終了直後に、SCとの（電話）会議を実施し進捗を共有する
 - その後ポスタルサインオフに移行する
 - 2013年ブルッセル会合開始時点でSCに対し現状の報告をする

本日お話する内容

1. M5の概要
2. サンディエゴ会合の結果
3. 解決すべき課題
- 4. 日本へのインパクト**

日本へのインパクト

- 既存のMOで今後使われる改修費用は全てそれぞれのMOで吸収する事になるため、日本においてMOの為の新たな費用は発生してこない可能性がある。
 - 例) サブスタンスで必要なSRSのシステム改修: FDAで負担
 - ICH M5に対応するようシステムの改修
 - 異なったセキュリティプロファイルに適合するようシステムを改修
- 国内において必要となる費用
 - 国内で附番するMPIDのメンテナンス費用(インフラ+人員)
 - その他の4つの辞書のメンテナンス費用(インフラ)
- 製薬企業において
 - MPID: 医薬品の承認申請毎に実施する。
 - この申請が最も負担は大きくなる。
 - サブスタンス: 世界初の新規有効成分／新規添加物の申請をした場合に実施。
 - サブスタンスの辞書中の必要な項目の選定、及びデータ入力、ID申請という一連の作業が発生する。

ご清聴ありがとうございました

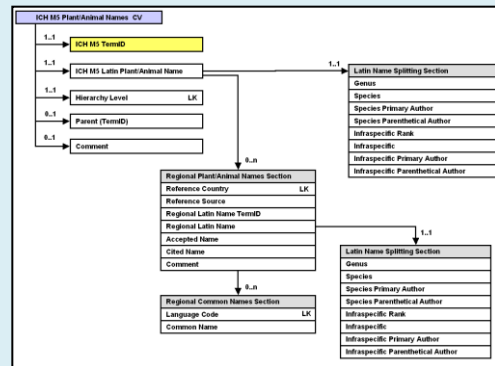
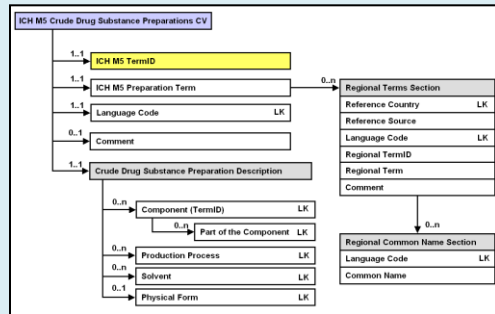
Back ups

テストに関する現状

- α テスト: 一部実施、結果の共有、解析が不十分
 - テスト対象:
 - HL7の5月ballotで公開されるxml スキーマとRMIM (Refine Message Information Model) とのバリデーション
 - M5の各項目とHL7とのマッピング
 - M5 IGの記載内容・項目のバリデーション⇒地域ごとに化合物を振り分け、IG(11615: MPID、11238: Substance)の各項目に該当する情報を、化合物毎にエクセルに入力⇒実際にはまともに実施はされず。
 - 欧米の状況
 - MPID: EU、USは、MPIDの α テストの結果、SPLは利用可能と結論づけた。結果についてはサンディエゴ会合にて共有された。
 - PhPIDについてはEU、USは実施していない。
 - Substanceについては、材料不足で行えていない。
 - 日本の状況
 - MPIDのテストで日本が使う項目だけでメッセージが作れることを確認。
 - PhPIDについて日本で実施し、サンディエゴ会合にて共有。
 - SPLを採用する前に、そのユースケースや交換方法も併せて検討する必要がある
- β テスト: 未実施
 - テストツールの開発後、実際にM5 IGに基づきデータ入力を行い、ビジネス面、技術面で問題が無いかを検討する(地域毎に実施、結果を共有)
 - Step 3 パブコメ期間中に行う
 - EU、USは、 β テスト時にPhPIDとサブスタンスの α テストを β テストと併せて行う予定

HL7メッセージ仕様(電子的な情報交換)の利用

- ICH M5

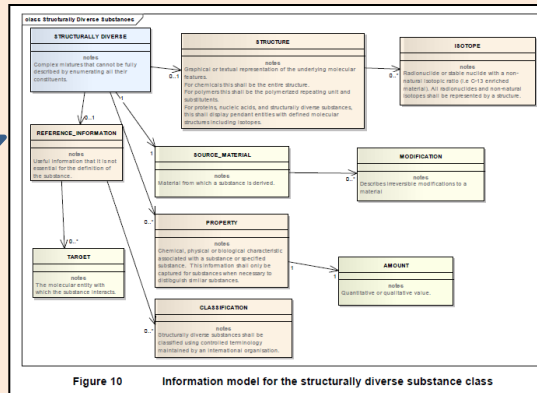


Mapping



- ISO IDMP Standard

Information Model



Expression



Message Exchange

+

HL7 Message Specification

- ISOで規定された情報モデルからM5の項目を特定して利用する。
- 電子的な情報交換の一部にHL7で規定したメッセージ仕様を利用する。

用語の解説と注釈 -1-

- ISO FDIS (Final Draft International Standards) / IS (International standards) IDMP Standard:
 - ISO規格は、規格を実装する者を指定しないので、規格作成依頼者であるICH以外の組織でも実装できる。SDO プロセスに掛かりISO が規格を作成したら、その規格を誰がどの様に実装しても問題はない。
- HL7 messages: HL7が作成する電子的情報交換を可能とする電子仕様の事。
- HL7 (Health Level Seven) : アメリカを起源とする保健医療情報交換のための標準規格の名称 (HL7 Standard) であり、また、その策定団体の名称 (HL7 Inc.) でもある。
 - <http://www.hl7.jp/whatis/>
 - http://www.kith.no/upload/6358/HL7v3_ImplementationGuide_KITH_vn.n.pdf
 - HL7にはHL7 standardとしてHL7 Incl.によりいくつかのTopicsの開発がおこなわれている。
 - CPM、IDMP、SPL (Structured Product Labeling)

用語の解説と注釈 -2-

- OIDs: Object Identifier
 - 国際標準化された番号。対象物を世界的に一意になるように割り当てられた数値からなる、体系的な識別子の事。
 - ICHとしては、HL7を通じてOID を登録。E2B R3で既存のOIDの内ICSRに使用するのは、MedDRA、Country code、言語Code、性別Code。
 - 具体例:
 - MedDRA のOIDを使うE2B 項目。
 - Structured Medical History Information⇒OID reference: 2.16.840.1.113883.6.163、
 - Indication⇒OID reference: 2.16.840.1.113883.6.163(上記と同じ)
 - 性別のISO 5218のOIDは1.0.5218となる。