

図9 PRR 結果

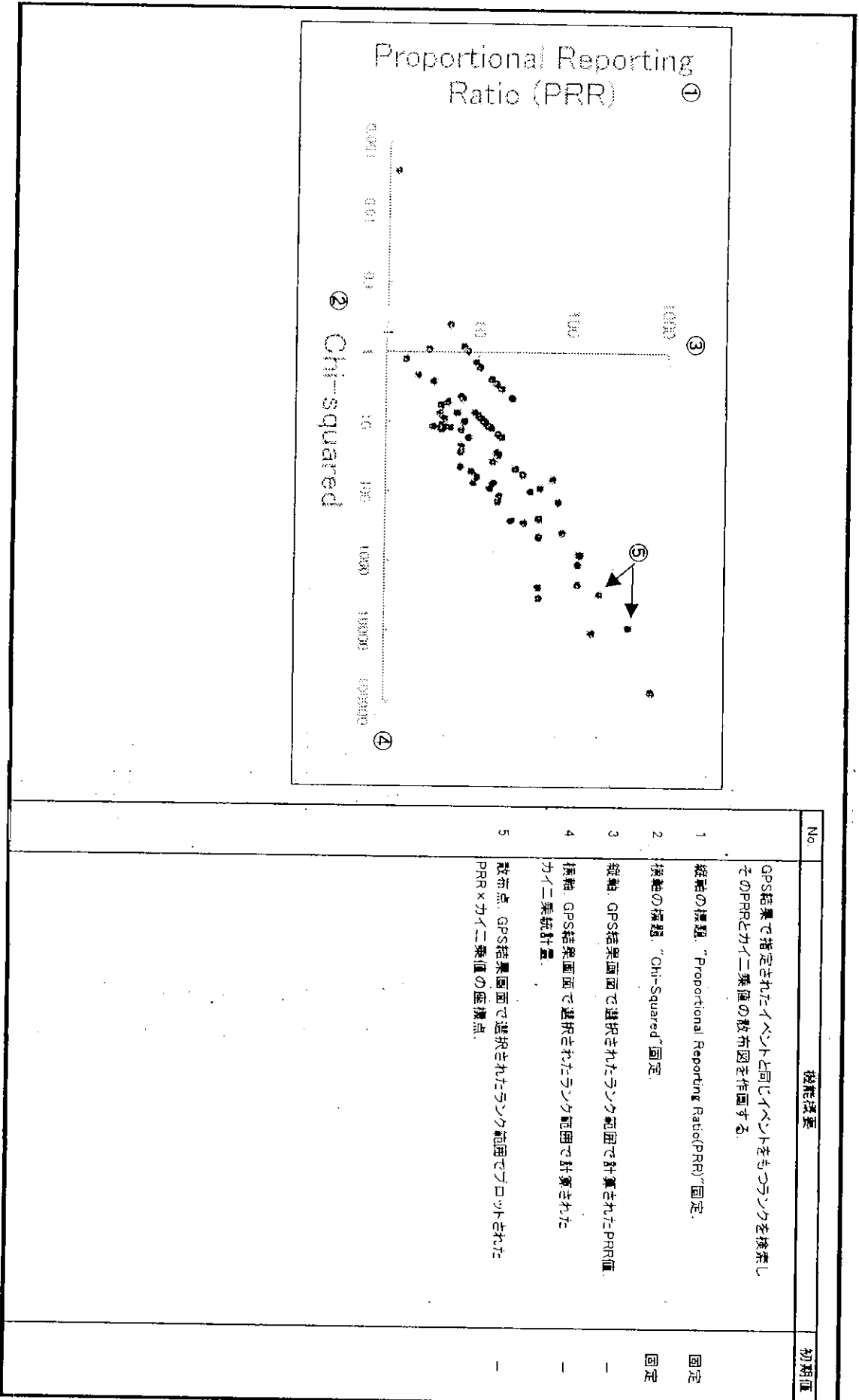


図10 BCPNN結果

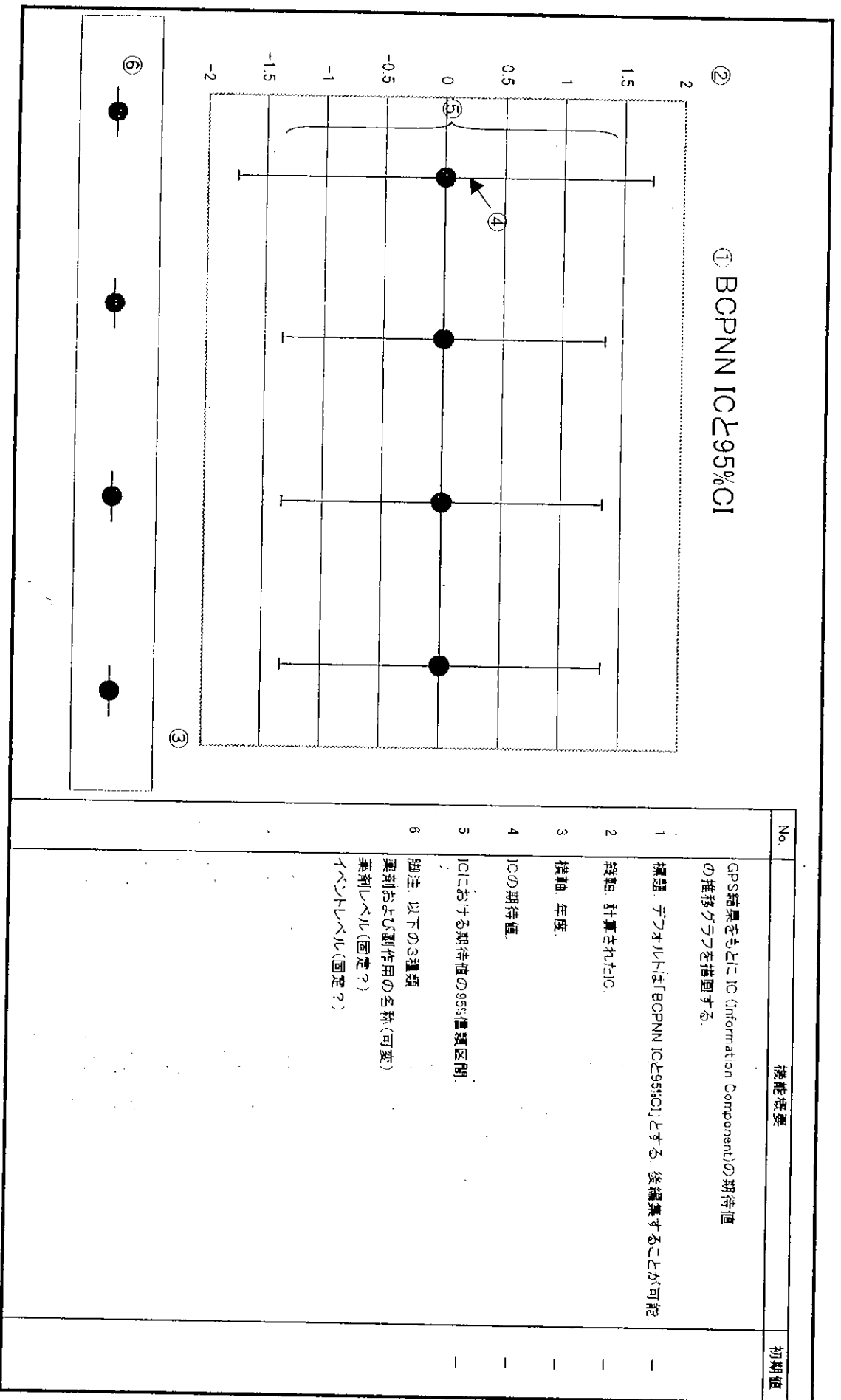


図 11 PRRとICの計算式

<p>&lt; PRRおよびカイニ乗値の計算 &gt;</p> <p>以下の分割表が与えられるとき</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Specific drugs</th> <th rowspan="2">All other reaction</th> <th rowspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>a</th> <th>b</th> <th>c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Specific reaction</td> <td>a</td> <td>b</td> <td>c</td> <td>d</td> <td>e</td> </tr> <tr> <td>All other reaction</td> <td>c</td> <td>d</td> <td>e</td> <td>f</td> <td></td> </tr> <tr> <td>All reactions</td> <td>g</td> <td>h</td> <td></td> <td></td> <td>n</td> </tr> </tbody> </table> <p>ここで、a~hnの意味は下記である。</p> <p>GPS画面で選択されたラックの薬剤と副作用に関して</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a: 当該薬剤 × 当該副作用の発生回数</li> <li>b: 当該薬剤以外の薬剤 × 当該副作用の発生回数</li> <li>c: 当該薬剤 × 当該副作用以外の副作用の発生回数</li> <li>d: 当該薬剤以外の薬剤 × 当該副作用以外の副作用の発生回数</li> <li>e: 当該副作用の発生回数</li> <li>f: 当該副作用以外の副作用の発生回数</li> <li>g: 当該薬剤での発生回数</li> <li>h: 当該薬剤以外の薬剤での発生回数</li> <li>n: すべての副作用の発生回数</li> </ul> <p>このとき、左側のラックにおける PRR (Proportional Reporting Ratios) は</p> $PRR = (a / g) / (b / h)$ <p>で計算される。 また、カイニ乗値は</p> $\chi^2 = n (  ad - bc  - n / 2 )^2 / (efgh)$ <p>で計算される。</p>		Specific drugs			All other reaction	Total	a	b	c	Specific reaction	a	b	c	d	e	All other reaction	c	d	e	f		All reactions	g	h			n	<p>&lt; ICの平均およびその95%信頼区間の計算 &gt;</p> <p>左記の分割表が与えられるとき、IC (Information Component) の期待値およびその95%信頼区間は下記の計算式で与えられる。</p> <p>(IC)の期待値)</p> $E(IC) = \log_{10} [ (a+1)(n+2)^2 / (n+g)(g+1)(e+1) ] / \log_{10} 2$ <p>(IC)の期待値の95%信頼区間)</p> $V(IC) = (1 / \log_{10} 2)^2 [ (n-a+g-1) / (a+1) + (1+n+g) / (g+1) + (n-g+1) / (g+1) + (3+n) / (n-e+1) ] / (3+n)$ <p>E(IC)の95%信頼区間は</p> $E(IC) \pm 1.96[V(IC)]^{1/2}$ <p>ここで、<math>\gamma = n \cdot 2^{1/2} / (g+1) / (e+1)</math></p>
		Specific drugs					All other reaction	Total																				
	a	b	c																									
Specific reaction	a	b	c	d	e																							
All other reaction	c	d	e	f																								
All reactions	g	h			n																							

# 表1 MedDRAとシグナル検出

シグナル検出にとってMedDRAの現状がもつ問題点

項目	現状
MedDRAにおける用語の追加などの管理	個別症例の一時的な処理を最優先
シグナル検出への配慮	シグナル検出に使用できるよう設計されていない。MedDRAの長所(必要な語の迅速な追加や問題点の迅速な修正)がシグナル検出についてはトラブルをおこしうる
階層構造	HLTなどPT以上の階層を使っても十分しぼりこめない <sup>a</sup> 。
シグナル検出と関連する問題1: バージョンコントロール	一覧表を作成した時に分類毎の件数や名称がバージョンごとに異なりうる
シグナル検出と関連する問題2: 未知か既知かの区別	語数が多く、未知か既知かの判断(特に機械的検索による判断)が困難

将来解決されるべき問題

項目	将来の課題
階層構造	PT以上の階層に現在とは別の階層構造を作成?
カレントサイン	ノンカレント(現在使用されることが勧められない)に変更された語については、その事象を表わす別のカレントの用語と組合わせて解析することを保証する必要。LLTまで戻れば解決する可能性があり <sup>b</sup> 、LLTも任意記載事項とすべきか?
関連事項: 報告方法の標準化	使用する用語集の(MedDRAへの)一本化が望ましい
関連事項: シグナル検出の評価	シグナル検出または措置が不適切な場合に比べると、これらが適切であった場合、目立たず、気づかれにくいことが多い。適切なシグナル検出が正当に評価される検証システムの確立が必要

a 1998-1999年度のデータ、1998-2000年度のデータを使用した場合、薬-イベントの組の数はHLT、HLGTにまともでもPTを使用したときのそれぞれ71-73%、55-60%程度(本文参照)

b 全てのPTまたはLLTは、ノンカレントになっても、LLTとしては保存される。最新のバージョンでは、ノンカレントになったLLTを含めて、最新のPTと全LLTとの関係が示されるので、LLTとバージョンが指定されれば、全ての語を最新版のPTに変換することは可能(本文参照)。

表2 LLTとPTの関係・日本語訳のバージョンごとの変遷

Version	年月	lit code	lit name	lit kanji	lit currency	pt code	pt name	pt kanji
- V31	- H12.06	10041468	Speech disorder	言語障害	Y	10041468	Speech disorder NEC	言語障害NEC
- V31	- H12.06	10041468	Speech disorder NEC	言語障害NEC	Y	10041468	Speech disorder NEC	言語障害NEC
V3.2 V3.3	H12.09 H12.12	10041466	Speech disorder	言語障害	Y	10041468	Speech disorder NEC	言語障害NEC
V3.2 V3.3	H12.09 H12.12	10041468	Speech disorder NEC	言語障害NEC	Y	10041488	Speech disorder NEC	言語障害NEC
V4.0 -	H13.06 -	10041466	Speech disorder	言語障害	Y	10041466	Speech disorder	言語障害
V4.0 -	H13.06 -	10041468	Speech disorder NEC	言語障害NEC	N	10041466	Speech disorder	言語障害

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

データベースの構造と解析手法との関係の検討

分担研究者 小出 大介 国際医療福祉大学

研究要旨 ICHにおいて個別症例安全性報告(ICSR)の国際的標準項目およびその伝達のための仕様が確定されている。今後国内及び国際的にICSRが電子的に行われ、報告がデータベースとして蓄積されることを想定し、その中から重要なシグナルを検出する上で、必要となるE2B/M2項目およびデータベースの構築の上での問題点を検討してまとめた。

その結果ICSRの項目として最低限必要なのは、1)「医薬品」(項目番号B.4.k.1、B.4.k.2.1、B.4.k.2.2)と2)「イベント」(B.2.i.1.a~B.2.i.2.b)である。さらにサブクラスとして3)「報告日」(A.1.6a、A.1.6ab)、4)「性別」(B.1.5)、5)「年齢」(B.1.2.2a~B.1.2.2.1b)が必要となる。そのほか主に得られたシグナルの評価として6)「企業報告/直接報告」(A.3.1.1)、7)「未知・既知」(A.1.9)、8)「原疾患等」(B.1.7.1a.1、B.1.7.1a.2、B.1.8a、B.4.k.11a、B.4.k.11b)、9)「バッチ/ロット番号」(B.4.k.3)、10)「剤形」(B.4.k.7)、11)「経路」(B.4.k.8、B.4.k.1)12)「重篤性/転帰」(A.1.5.1、A.1.5.2)、13)「因果性」(B.4.k.18)、があげられる。またデータ管理上必要なのは、IDや重複を削除するための項目(A.1.0.1、A.1.1、A.1.2、A.1.7a、A.1.10.1、A.1.10.2、A.1.11.1、A.1.11.2、A.1.13)である。

そして、シグナル検出のための電子的ICSRのデータベースに関しては、上記データ管理上必要な項目を用いての重複除去やキーの設定、MedDRAコードの一貫性、データベースの所在などについて実際の運用を踏まえた検討が必要である。

A. 研究目的

現在医療機関と製薬企業から医薬品に関する安全性報告が厚生労働省に報告されているが、その報告数は急激に増加しており、10年前に比べ5倍以上の年間25,000件を超えている。さらに医薬品は国際的に流通されることから、その安全性報告も国際間でやり取りされる必要があり、電子化することで迅速性や取扱いの容易さ、正確さが増すことが期待されている。

そのことに関連して1990年代はじめ頃から日本、米国、欧州の規制当局および製薬団体、学術分野の代表が集まり、日米EU医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が2、3年に1度ずつ開かれており、その中で安全性情報

の電子的伝達に関連する専門家部会にE2B、M2がある。E2Bが「個別症例安全性報告の項目」に関する専門家会議であり、2000年11月にガイドラインを発表し、国内でも厚生労働省から2001年3月に通知が出されている。M2は「医薬品規制情報の伝達に関する電子的標準」に関する専門家会議であり、「個別症例安全性報告の仕様書」の最新版が2001年2月に発表されており、それに伴い国内では先のE2Bの通知時に、別添として出されている。

これら国際標準に則った安全性報告の電子化を2003年度に実現させるべく、現在国内で準備がすすめられているが、安全性報告収集の効率化や迅速化のみならず、蓄積された報告を解析することによって、未知の問題点の発見や究明に役立てることができると思われ

る。そのためのシステムおよび手法の開発を目的に本研究班が作られた。そこで筆者はICHのE2Bのメンバーに加わったこと、および国内の安全性情報の電子的伝達に関する研究にも参加していることから、本研究では分担研究として、「データベース構造と解析手法との関係について検討」するために参加している。具体的には今後E2Bの項目およびM2の仕様に従って、安全性報告が電子的にやり取りされることになるが、そのE2B/M2の項目において、これまでの国内や海外のシグナル検出手法を応用した場合に、どの項目がなくてはならないか、それら項目における工夫や問題点はないかということを検討することにした。

## B. 研究方法

方法については、次の2つの観点から検討することとする。すなわち①「E2B/M2の個別症例安全性報告(ICSR)のどの項目が必要になるか」ということと、②「電子的ICSRのデータベースに関して」である。

B.1. 必要なE2B/M2項目についての検討  
医薬品に関する自発報告は膨大な数になることから、その中から重要となるシグナルを検出するためには、データマイニングなどの手法を用いることが考えられる。海外ではその手法を取り入れた解析が実際にすすめられている。その中から英国Medicines Control Agency (MCA)で用いられているProportional Reporting Ratios (PRR)、および米国Food and Drug Administration (FDA)のGamma-Poisson Shrinker (GPS) program、さらにWHOのUppsala Monitoring Centre (UMC)で用いられているBayesian Confidence Propagation Neural Network Method (BCPNN)をもとに、それらで用いられている項目を参考にE2B/M2項目との照らし合わせで必要な項目を決める。また国内で医薬品と事象との関連について検討して公開している「医薬品情報提供システム [www.Pharmasys.gr.jp](http://www.Pharmasys.gr.jp)」で示されている項目も検討対象としている。その他、

規制当局側および企業側へのヒアリングをも行って、シグナル検出に必要な項目を決定する。さらに検出されたシグナルの評価に必要な項目やシグナル検出のためのデータ管理上において必要となる項目も検討する。

## B.2. 電子的ICSRのデータベースに関して

電子的に収集された個別安全性情報は基本的にデータベースに格納されることを想定しているため、そのデータベースとの関連でシグナル自動検出側のシステムについてE2B/M2項目及びその項目構造をもとにどのようにすべきであるか、また問題はないかについて検討する。

なおここでE2Bのガイドライン “Data Elements For Transmission Of Individual Case Safety Reports” 「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目」はVersion.4.4.1を利用している。M2の仕様書 “Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification 「個別症例安全性報告を電子的に伝送するためのメッセージ仕様」 (ICH ICSR DTD Version 2.1) Final Version 2.3 Document” を利用している。いずれも次のサイトから入手可能である。

(<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/multi/m2/e2b-m2/E2BM2main.html>)。

またシグナル検出手法の総論は久保田潔「自発報告からのシグナル検出—英国MCA— (薬劑疫学第6巻(2)101-108頁)」、そして各論のPRRについては、Evans S W, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRR a) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Safty* 2001;10, 483-496を、GPSについてはDuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *American Statistician* 1999; 53: 177-190を、BCPNNについては、

Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 315-321. を利用している。

### C. 研究結果

C.1. シグナル検出に必要なE2B/M2項目  
C.1.1. PRR, GPS, BCPNNおよび国内(旧来)に共通して必要な項目 基本的には、1) 医薬品および2) イベント(副作用/有害事象)の組み合わせによってシグナルを発生させる。なお全体的なまとめについては、表1にまとめてある。

#### 1) 医薬品

E2B/M2の項目において医薬品に関する情報は、B4ブロックに記載されている。

B.1.k.1 「医薬品関与の位置付」  
“Characterization of drug role: DTD Descriptor=drugcharacterization” においてField Value = 1 (Suspect: 被疑薬)または3 (Interaction: 相互作用薬)の薬をシグナル検出のための医薬品の種類として、2 (Concomitant: 併用薬)はイベントの発生とは関係していないことから、シグナル発生には使用しない。

さらに実際の医薬品の名称は、

B.4.k.2.1 「医薬品販売名」  
“Proprietary medicinal product name: DTD Descriptor = medicinalproduct” とB.4.k.2.2 「活性物質の一般名」  
“Active Drug substance names DTD Descriptor = activesubstancename” である。

また使用薬や用量などが変わる場合には、B.4.kのk=1,2としてB4を1ブロック単位として繰り返される。

#### 2) イベント(副作用/有害事象)

E2B/M2の項目においてイベントに関する情報は、B.2のブロックに記載されている。ここで必要になるのはB.2.i.1.a 「LLTのバージョン」 “MedDRA version

for reaction/event term LLT: DTD Descriptor=reactionmeddraversionllt” とB.2.i.1.b 「LLT」 “Reaction/event in MedDRA terminology: DTD Descriptor= reactionmeddrallt” のセットと、B.2.i.2.a 「PTのバージョン」 “MedDRA version for reaction/event term PT: DTD Descriptor =reactionmeddraversionpt” と、B.2.i.2.b 「PT」 “Reaction/event in MedDRA terminology PT: reactionmeddrapt” が必要となる。LLTだけが記載されれば十分に思われるかもしれないが、PTとLLTとの関係はバージョンによって変化する。取り扱い上はPTを優先することになり、正確な集計のためにはPTとLLTをバージョンとともにセットしておく必要がある。イベント名にはB.2.i.0 「第一次情報源により/報告された副作用/有害事象」 “Reaction/event as reported by primary source” は、統制語を用いていないことから、詳細分析には利用できるとしてもシグナル検出には用いない。

#### C.1.2. GPSに必要な項目

上記の全体に必要な項目に加え、FDAで採用されているGPSには1) 報告日、さらにサブクラスとして2) 性別、3) 年齢が必要となる

##### 1) 報告日

報告日は、シグナル検出に用いられる指標をもとにその指標の経時的変化を把握する上で重要である。GPSではこの報告日をもとに1年ごとに区分して計算している。E2B/M2の項目で、報告日に相当するものはいくつか考えられるが、最も相応しいと考えられるのがA.1.6 “Date report was first received from source (情報源から最初に報告が入手された日):” である。これは日付の書式と値とから構成され、A.1.6aが書式で “DTD Descriptor = receivedateformat”、A.1.6bが日付そのもので “DTD Descriptor = receivedate” である。

その他、A.1.3の「本伝送の日付」 (Date of this transmissionやB.2.i.4の



「副作用/有害事象の発現日」(Date of start of reaction/event)なども経時的な変化を把握するためには利用可能と思われるため、A.1.6のデータが欠損の場合などを考え、含めておくと思われれる。

## 2) 性別

性特異的に発現するイベントの場合、男女をあわせて評価すると、イベントを過小評価することになる。E2B/M2項目ではB.1.5に「性別」(Sex) “DTD Descriptor = patientsex” がありサブグループ化する上で必要である。

## 3) 年齢

患者の年齢もイベントの発現のしやすさなどに影響するため必要な項目である。E2B/M2項目においてB.1.2.が「年齢情報」であるが、その中でもB.1.2.2「副作用/有害事象発現時の年齢」(Age at time of onset)であって、B.1.2.2aに年齢の値 “DTD Descriptor = patientonsetage”、B.1.2.2bに年齢の書式 “DTDDescriptor = patientonsetageunit” が入る。

さらに親が服用した医薬品で胎児などにイベントが発現する場合、胎児の年齢も重要であり、その場合にも対応できるようにE2B/M2項目のB.1.2.2.1「胎児での副作用/有害事象発現時の妊娠期間」(Gestation period when reaction event was observed in the fetus)におけるB.1.2.2.1aの値 “DTD Descriptor = gestationperiod” と B.1.2.2.1bの単位 “DTD Descriptor = gestationperiodunit” はデータがある時は抽出する。

## C.1.3 国内(旧来)のシグナル検出に必要な項目

国内の医薬品情動的協システムの「副作用が疑われる症例報告」や「緊急安全性情報」や「医薬品等安全性情報」にある項目としては「企業報告/直接報告」「未知・既知」、「報告年度」、「年齢」、「原疾患等」、「被疑薬」、「バッチ/ロット番号」、「剤形」、「用量」、「経路」、「副作用」、

「重篤性/転帰」、「因果性」、「併用被疑薬」があげられる。既に「報告年度」、「年齢」、「被疑薬」、「副作用」、「併用被疑薬」については、必要項目としてあげたがことから、さらに必要となるのは、1)「企業報告/直接報告」、2)「未知・既知」、3)原疾患等、4)バッチ/ロット番号、5)剤形、6)用量、7)経路、8)重篤性/転帰、9)因果性である。

## 1) 企業報告/直接報告

企業からの報告か、医療機関からの直接報告であるかについては、E2B/M2項目のA.3.1.1「種類」(Type “DTD Descriptor = sendertype”)の項目からわかる。選択肢には、1=製薬企業、2=規制当局、3=医療専門家、4=地域薬剤監視センター、5=WHO国際医薬品モニタリングセンター、6=その他があり、その中で1=製薬企業が企業報告、3=医療専門家が直接報告に該当する。

## 2) 未知・既知

E2B/M2項目として、明確な「未知・既知」に該当する項目は存在しない。これはICSRの送信側および受信側のそれぞれの立場での未知・既知をさらに国際的な送受信を踏まえ一概に決定できないとの専門家会議の意見の結果である。しかし関連する項目として、A.1.9「本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか(1:はい/2:いいえ)」(Does this case fulfill the local criteria for an expedited report?) “DTD Descriptor = fulfillexpeditecriteria” があり、15日報告が「1: はい」に該当し、30日報告などは「2: いいえ」に相当する。

## 3) 原疾患等

原疾患等は本来シグナル検出に直接関係しない。むしろ検出されたシグナルを評価して交絡など除去する意味が必要となる。E2B/M2項目としては、B.1「症例に関する情報」ブロックのB.1.7.1a.1「関連する治療歴及び意見の構造化された情報 (MedDRAバージョン番号)」

(MedDRA version for Medical History “DTD Descriptor = patientepisodenamemeddraversion” )、B.1.7.1a.2 「関連する治療歴及び意見の構造化された情報 (MedDRAコード) (Structured information “DTD Descriptor = patientepisodename” )、さらに医薬品の使用歴としてB.1.8 「関連する過去の医薬品使用歴」におけるB.1.8a 「医薬品名報告された表現」 (Name of Drug as Reported “DTD Descriptor = patientdrugname” )も、直接シグナル検出には関連しないが、評価の際の交絡除去などに役立つ。

そしてそもそも医薬品が使われることとなった使用理由となる疾患の情報もシグナルの検出というよりも評価において必要となる。E2B/M2項目ではB.4.k.11a 「症例での医薬品使用理由のMedDRAバージョン」 (MedDRA version for indication) “DTD Descriptor = drugindicationmeddraversion” およびB.4.k.11b 「症例での医薬品使用理由」 (Indication for use in the case) “DTD = drugindication” が該当し、MedDRAのコードで記述する。

#### 4) バッチ/ロット番号

生物学的製剤では、コンタミネーションなどにおいて同じバッチやロットであるかという情報が極めて重要になる。E2B/M2項目では、正にB.4.k.3 「バッチ/ロット番号」 (Batch/lot number “DTD Descriptor = drugbatchnumb” )がある。

#### 5) 剤形

同じ医薬品でも剤形によって効果や有害事象のあらわれ方が変わってくることもある。したがってシグナル検出に於いても剤形の違いが重要となる。E2B/M2項目では「製剤 (投与剤型)」 (Pharmaceutical form Dosage form “DTD Descriptor = drugdosageform” )である。

#### 6) 用量

用量は症例ごとで多様であることから、これを直接シグナル検出に用いるこ

とは困難であるが、検出されたシグナルが、極量超過あるいは有効薬用量を下回ったために生じた有害事象であるか否かを判断する時などに必要となる。また用量を減量して有害事象の症状の消失や軽減がみられるならば、なお因果性の判断に於いても役に立つ。

#### 7) 経路

経路によってもまた効果や有害事象のあらわれ方が変わってくることもある。相互作用などでも経路を変えると相互作用を回避することができることもある。E2B/M2項目としては、B.4.k.8 「投与経路」 (Route of administration “DTD Descriptor = drugadministrationroute” )がある。

また親が服用した医薬品が胎児などに影響することを考えると親への投与経路も重要になることがある。E2B/M2項目ではB.4.k.9 「親への投与経路」 (Parent route of administration) “DTD Descriptor = drugparadministration” が該当する。

#### 8) 重篤性/転帰

現在症例報告で死亡3例蓄積されれば検出する手法なども検討されている。そのことから重篤性や転帰情報はシグナルの自動検出として重要である。E2B/M2項目では1つの症例報告において複数の有害事象があった場合、全有害事象を総合的に判断して、重篤であるか否かを記入する項目と、有害事象個々に重篤であるか否かを記入できるようになっている。前者の項目が、A.1.5.1 「重篤か」 (Serious “DTD Descriptor = serious” )である。またこの項目には評価基準があり、A.1.5.2 「重篤性の基準」 (Seriousness criteria) において次の基準に1=Yes, 2=Noで入力することになる。

「死に至るもの」 (Results in death)  
“DTD Descriptor = seriousnessdeath”

「生命を脅かすもの」 (Life threatening)  
“DTD Descriptor = seriousnesslifethreatening”

「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」(Caused/prolonged hospitalization) “DTD Descriptor = seriousnesshospitalization”

「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」(Disabling/Incapacitating) “DTD Descriptor = seriousnessdisabling”

「先天異常を来すもの」(Congenital anomaly/birth defect) “DTD Descriptor = seriousnesscongenitalanomaly”

「その他の医学的に重大な状態」(Other medically important condition) “DTD Descriptor = seriousnessother”

また各事象ごとの重篤性についてE2B/M2項目ではB.2.i.3「報告者によって重要とされた副作用/有害事象」(Term highlighted by the reporter) “DTD Descriptor = termhighlighted”があり、以下の4つのカテゴリから選ぶようになっている。シグナル検出として重要なのは重篤な事象であることから3, 4がシグナル検出に必要である。

1=報告者により重要とされたが、非重篤  
(1=Yes, highlighted by the reporter, NOT serious)

2=報告者により重要とされず、非重篤  
(2=No, not highlighted by the reporter, NOT serious)

3=報告者により重要とされ、重篤  
(3=Yes, highlighted by the reporter, SERIOUS)

4=報告者により重要とされなかったが、重篤  
(4=No, not highlighted by the reporter, SERIOUS)

9) 因果性  
因果性についてもシグナル検出というより、検出されたシグナルが本当に被疑

薬との関連があるかを判断する上で必要になる項目である。E2B/M2項目ではB.4.k.18「医薬品と副作用/有害事象の因果関係」(Relatedness of drug to reaction(s)/event(s))

“DTD Descriptor = drugreactionrelatedness”のブロックであり、以下5項目が該当する。  
B.4.k.18.1a「医薬品と副作用/有害事象の因果関係(評価対象のMedDRAバージョン番号)」(MedDRA version for Reaction assessed) “DTD Descriptor = drugreactionassesmeddraversio”

B.4.k.18.1b「医薬品と副作用/有害事象の因果関係(評価対象のMedDRAコード)」(Reaction assessed) “DTD Descriptor = drugreactionasses”

B.4.k.18.2「医薬品と副作用/有害事象の因果関係(評価の情報源)」(Source of assessment) “DTD Descriptor = drugassessmentsource”

B.4.k.18.3「医薬品と副作用/有害事象の因果関係(評価方法)」(Method of assessment) “DTD Descriptor = drugassessmentmethod”

B.4.k.18.4「医薬品と副作用/有害事象の因果関係(評価結果)」(Result) “DTD Descriptor = drugresult”

C.2. シグナル評価に必要なE2B/M2項目C.1に含めてあるがシグナルの検出というよりも検出されたシグナルが意味のあるものであるか判断する上で必要となると思われる項目を以下にまとめて記す。

#### 1) 企業報告/直接報告

A.3.1.1「種類」(Type “DTD Descriptor = sendertype”)

#### 2) 原疾患等

B.1.7.1a.1「関連する治療歴及び意見の構造化された情報(MedDRAバージョン番号)」(MedDRA version for Medical History “DTD Descriptor = patientepisodenameddraversion”)

B.1.7.1a.2 「関連する治療歴及び意見の構造化された情報 (MedDRAコード) (Structured information “DTD Descriptor = patientepisodename” )、

B.1.8 「関連する過去の医薬品使用歴」におけるB.1.8a 「医薬品名報告された表現」 (Name of Drug as Reported “DTD Descriptor = patientdrugname” )

B.4.k.11a 「症例での医薬品使用理由のMedDRAバージョン」 (MedDRA version for indication) “DTD Descriptor = drugindicationmeddraversion”

B.4.k.11b 「症例での医薬品使用理由」 (Indication for use in the case) “DTD = drugindication”

### 3) 因果性

B.4.k.18.1a 「医薬品と副作用／有害事象の因果関係 (評価対象のMedDRAバージョン番号)」 (MedDRA version for Reaction assessed) “DTD Descriptor = drugreactionassesmeddraversio”

B.4.k.18.1b 「医薬品と副作用／有害事象の因果関係 (評価対象のMedDRAコード)」 (Reaction assessed) “DTD Descriptor = drugreactionasses”

B.4.k.18.2 「医薬品と副作用／有害事象の因果関係 (評価の情報源)」 (Source of assessment) “DTD Descriptor = drugassessmentsource”

B.4.k.18.3 「医薬品と副作用／有害事象の因果関係 (評価方法)」 (Method of assessment) “DTD Descriptor = drugassessmentmethod”

B.4.k.18.4 「医薬品と副作用／有害事象の因果関係 (評価結果)」 (Result) “DTD Descriptor = drugresult”

C.3. データ管理上必要なE2B/M2項目  
同じ症例の報告が提携企業や企業と医療機関の両方から報告されることが考えられる。また症例によっては最新情報を追加情報として報告してることがある。

これらをそのままシグナル検出に使うと過大評価されたシグナル検出となってしまふ。また集められた症例を特定するための項目も必要である。特にデータベースで管理する場合にはキーとして重要である。そのようなデータ管理上必要な項目としては以下のものがある。

1) A.1.0.1 「送信者ごとに固有の (症例) 安全性報告識別子」 (Sender’s (Case) Safety Report Unique Identifier) “DTD Descriptor = safetyreportid”

これは送信者ごとにふられるIDであり、固有のものである。A.1.7 「最新入手日」と含めてキーになりうる項目である。

2) A.1.1 「第一次情報源の国の識別」 (Identification of the country of the primary) “DTD Descriptor = primarysourcecountry”

どこの国から報告されたものであるかを明らかにすることによって、国内、国外情報の大きな区分けが出来る。次のA.1.2 「副作用／有害事象が発現した国の識別」との関係では、海外旅行など国外で発生したことが、国内に帰ってから報告されることなどを考慮して別扱いとなっている。

3) A.1.2 「副作用／有害事象が発現した国の識別」 (Identification of the country where the reaction/event occurred) “DTD Descriptor = occurcountry”

国内での報告を日本語で、国外の報告を英語で保存することや、現状で米国でDTDがversion2.0と1つ古い版が使われていることやMedDRAのコードが利用されていないことを考えると、国内からの報告と国外からの報告はデータベース自身が別になる可能性があり、その場合に区分けの上で必要になる項目である。

4) A.1.7a 「本報告の最新情報入手日 (書式)」 (Date of receipt of the most recent information for this report) “DTD Descriptor = receiptdateformat”

A.1.7b「本報告の最新情報入手日」  
(Date of receipt of the most recent information for this report) “DTD Descriptor = receiptdate”

これは同じA.1.0.1「送信者ごとに固有の(症例)安全性報告識別子」の報告でも追加報告の場合にこの項目の値によって、追加報告であると判断できることから重要である。その場合に重複してカウントしないようにする。

5) A.1.10.1「規制当局の症例報告識別番号」(Regulatory authority's case report number) “DTD Descriptor = authoritynumb”

送信元が別の規制当局である場合に入力される項目であり、一度入力されると書き換えられることがない。このことにより一番最初の送信元がわかり重複防止に利用できる。

6) A.1.10.2「その他の送信者の症例報告識別番号」(Other sender's case report number) “DTD Descriptor = companynumb”

本項目も企業が一度入力すると以後書き換えられることがないことから、一番最初の送信元が企業である時どこからであるかを明らかになり、重複防止に利用できる。

7) A.1.11.1「症例識別子の情報源」  
(Source(s) of the case identifier)  
“DTD Descriptor = duplicatesource”

この項目は、報告が何処を経由してきたかの履歴における組織名を知る上で重要である。A.1.11.2「症例識別子」とあわせて重複カウントを除外できる。

8) A.1.11.2「症例識別子」(Case identifiers) “DTD Descriptor = duplicatenumb”

この項目は別の組織から転送されてきた報告について別組織でふられた一連のユニークIDが記入される。このことから重複の可能性などを検討する上で役に立つ。

9)「報告破棄」(Report nullification) “DTD Descriptor = casenullification”

過去に送付された報告について、破棄する必要がある際に記入される項目である。これに1=はいが記入された報告を受信した際は、過去ユニークIDが一致する症例について削除して、シグナル検出においてもカウントしないようにする。

C.2. 電子的ICSRのデータベースに関して

C.2.1 ICSRの重複の問題

誤って同じ症例を2度以上送信してしまうことや、追加報告におけるデータの保持の仕方。ユニークID (A.1.0.1、A.10およびA1.11.2) および最新情報入手日(A.1.7)によって判別できるはずであるが、実証はまだされていない。

C.2.2 MedDRAを利用した同じイベントの一貫した検出

MedDRAのversionの変遷に応じた同じイベントを一まとまりにして検出が可能であるかという問題がある。これを可能とするためには対応テーブルを用意する必要がある。

C.2.3 既知・未知について

C.1.3 の2でも記したようにE2B/M2の項目で、明確に「既知・未知」を記載する項目はない。類似項目A.1.9「本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか」があるが、緊急報告では15日報告を対象とし、30日報告(重篤ではないが未知なもの、既知ではあるが死亡または重篤なもの)の場合は対象外になる。

2.4 主キー、外部キーの設定

ICSRデータベース本体とシグナル検出用のデータベースとのリンクを形成する際のキーの設定は、ユニークIDや組織内IDなどによって対応することになる。

2.5 データベースの所在

ICSRデータベース本体およびシグナル検出用データベースをどこに置くかであるが、機関が別になる場合には、ICSRの授受における暗号化をどうするかにも配慮が必要である。

## 2.6 国内、国際間ICSR交換におけるデータベース保持の問題

国内ではMedDRAについてコードを用いるが、米国はコードを用いておらず、英名でのきさいである。しかも米国においてDTDはVersion2.0のままである。日本では日本語を用いることにしており、医薬品もコードを用いる予定である。当面、国内用データベースと国際用データベースの2本を持つ必要がある。

### D. 考察

今後国内および国際的にICSRは電子的伝達されることになっており、その際に蓄積される大量の報告の中から、如何に重要なシグナルを自動的に検出ができるかそのしくみを本研究班に於いて検討している。当研究者の分担は、そのシグナル検出のためのデータベース構築と解析方法との関係について検討することで、特に解析手法との関係で、国際的標準化されたICSRの項目で何が必要になるか、データベースを構築するにあたっての注意点、問題点を整理した。

この点について、E2Bのガイドラインでも最低限必要な情報として、少なくとも一人の識別できる患者 (B.1)、一人の識別できる報告者 (A.2)、一つの疑われる副作用/有害事象 (B.2) 及び一つの被疑薬 (B.4)、さらに報告書を適切に処理するための管理情報として、送信者の (症例) 安全性報告ユニーク識別子 (A.1.0.1)、本報告の最新情報受取日 (A.1.7)、世界的にユニークな症例識別番号 (A.1.10)、及び送信者の識別子 (A.3.1.2)が必要であるとしている。しかしシグナル検出のためには項目をさらに詳細に特定することが必要なことから、本研究においてその点を検討した。

まず海外に於いても、また国内に於いても最低限必要なのは、医薬品とイベントである。これらさえあれば基本的にシグナルは発生できる。しかし年令や性特異的に発現するイベントについて精度をあげて検出する上では、年令や性で層別する必要があり、特にFDAで用いられているGPSではシグナル検出において考慮

されている。さらにGPSでは報告日によって年単位で取りまとめ、経時変化も考慮した検出となっている。

基本的にそれ以外にあげた項目は、検出された項目について交絡の影響などを取り除いたり、重複を除いたりして評価するために必要な項目である。久保田も雑誌薬剤疫学「自発報告からのシグナル検出」の中で記しているように、例えばMinoxidilとAlopecia (脱毛) のように、医薬品の適応症である原疾患が進行したことが報告されたに過ぎないことなど、副作用/有害事象には該当しないと思われる事項が検出されることも多いと思われる。これらを予め如何に除外するかについてもデータベースの機能には求められるように思われ、実際にフィルタリングなどの検討もされている。

E2B/M2項目でB.4.k.18をもとに、医薬品とイベントとのマトリクスを形成して評価できる構造になっている。しかしイベントについてMedDRAのPTとLLTで報告するようになっていること、およびMedDRAのVersionおよびその内容構造が頻繁に変わることから、イベントを軸にしてシグナル検出のための検索をするのではなく、医薬品を軸にして検索した方がよいと考えられる。この場合でも、イベントに関するグループ分けを正確にするために、MedDRAの変遷を、まとめた差分ファイルをもとに変換テーブルを作成すると有効であるように思われる。

また医薬品を軸とした検索でも、医薬品名で検索がぶれることがないように、可能であればコードを用いた方がよいと思われる。国際的に標準化された医薬品コードはないが、国内に於いては医薬品データファイルを用いており、今後も利用した方がよいものと考えられる。

結果で記したようにE2B/M2項目では厳密な意味でも未知・既知情報を記入することはできないのですが、関連項目であるA.1.9「本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか (1:はい/2:いいえ)」で、1:はいの場合には特に重要ということで重み付けするなど対処することを改めて検討することも必要かと思われる。

本研究結果は、実証研究にもとづくものではなく、また政府の方でも電子的報告に対応したICSR受信体制およびデータベースをまだ構築していない。したがって実際の運用の段階で、再度検討する必要はある。

#### E. 結論

今後の電子的ICSRによって蓄積されるデータから重要なシグナル検出を検出するにあたっては、ICH E2B/M2項目として、次の項目が必要である。1) 「医薬品」(項目番号B.4.k.1、B.4.k.2.1、B.4.k.2.2 と2) 「イベント」(B.2.i.1.a~B.2.i.2.b)である。さらにサブクラスとして3) 「報告日」(A.1.6a、A.1.6ab)、4) 「性別」(B.1.5)、5) 「年令」(B.1.2.2a~B.1.2.2.1b)が必要となる。そのほか主に得られたシグナルの評価として6) 「企業報告/直接報告」(A.3.1.1)、7) 「未知・既知」(A.1.9)、8) 「原疾患等」(B.1.7.1a.1、B.1.7.1a.2、B.1.8a、B.4.k.11a、B.4.k.11b)、9) 「バッチ/ロット番号」(B.4.k.3)、10) 「剤形」(B.4.k.7)、11) 「経路」(B.4.k.8、B.4.k.9)、12) 「重篤性/転帰」(A.1.5.1、A.1.5.2)、13) 「因果性」(B.4.k.18)、があげられる。またデータ管理上必要なのは、IDや重複を削除するための項目(A.1.0.1、A.1.1、A.1.2、A.1.7a、A.1.10.1、A.1.10.2、A.1.11.1、A.1.11.2、A.1.13)である。またデータベースとして重複除去やキーの設定、MedDRAコードの一貫性、データベースの所在などの問題について実際の運用を踏まえて解決する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Daisuke Koide, Kazuhiko Ohe:  
Applying Data Mining to Detection of Adverse Drug Reactions,  
Medinfo2001, Vol.22, No.1, p896,  
2001.

表1 シグナル検出およびデータ管理に必要なE2B/M2項目

項目番号	項目名称	シグナル検出に必要	データ管理に必要	備考
<b>ICSRの識別情報</b>				
A.1.0.1	送信者ごとに固有の(症例)安全性報告識別子		○	
A.1.1	第一次情報源の国の識別		○	
A.1.2	副作用/有害事象が発現した国の識別		○	
A.1.3a	本伝送の日付(書式)	○		CCYYMMDD
A.1.3b	本伝送の日付	○		
A.1.5.1	重篤か(はい/いいえ) (1=Yes, 2=No)	○		
A.1.5.2	重篤性の基準	○		
A.1.6a	情報源から最初に報告が入手された日(書式)	○		CCYYMMDD
A.1.6b	情報源から最初に報告が入手された日	○		
A.1.7a	本報告の最新情報入手日(書式)		○	CCYYMMDD
A.1.7b	本報告の最新情報入手日		○	追加報告の判別
A.1.9	本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか (1:はい/2:いいえ)	○		15日報告="1", 30日報告="2"
A.1.10.1	規制当局の症例報告識別番号		○	重複判断
A.1.10.2	その他の送信者の症例報告識別番号		○	重複判断
A.1.11.1	症例識別子の情報源		○	重複判断
A.1.11.2	症例識別子		○	重複判断
A.1.13	報告破棄		○	1=Yesで除外
A.2.1.4	報告者の資格(1=医師 2=薬剤師 3=その他の医療専門家 4=弁護士 5=消費者又はその他の非医療専門家)	○		
A.3.1.1	種類 (1=製薬企業、2=規制当局、3=医療専門家 4=地域薬剤監視センター、5=WHO国際医薬品モニタリングセンター、6=その他)	○		
<b>症例に関する情報</b>				
B.1.2.2a	副作用/有害事象発現時の年齢	○		
B.1.2.2b	副作用/有害事象発現時の年齢(単位)	○		年、月、週、日、時間
B.1.2.2.1a	胎児での副作用/有害事象発現時の妊娠期間(値)	○		
B.1.2.2.1b	胎児での副作用/有害事象発現時の妊娠期間(単位)	○		
B.1.5	性別	○		
B.1.7.1a.1	関連する治療歴及び意見の構造化された情報 (MedDRAバージョン番号)	○		考慮事項
B.1.7.1a.2	関連する治療歴及び意見の構造化された情報 (MedDRAコード)	○		考慮事項
B.1.8a	関連する過去の医薬品使用歴	○		考慮事項 医薬品名データファイル



表1つづき

項目番号	項目名称	シグナル検出に必要	データ管理上必要	備考
イベントに関する情報				
B.2.i.1.a	第一次情報源により報告された副作用／有害事象 (MedDRAバージョン番号：LLT)	○		
B.2.i.1.b	第一次情報源により報告された副作用／有害事象 (MedDRAコード：LLT)	○		
B.2.i.2.a	第一次情報源により報告された副作用／有害事象 (MedDRAバージョン番号：PT)	○		
B.2.i.2.b	第一次情報源により報告された副作用／有害事象 (MedDRAコード：PT)	○		
B.2.i.3	報告者によって重要とされた副作用／有害事象 (1=Yes, highlighted by the reporter, NOT serious 2= No, not highlighted by the reporter, NOT serious 3= Yes, highlighted by the reporter, SERIOUS 4= No, not highlighted by the reporter, SERIOUS)	○		
B.2.i.4a	副作用／有害事象の発現日(書式)	○		CCYYMMDD
B.2.i.4b	副作用／有害事象の発現日	○		
医薬品関連の情報				
B.4.k.1	医薬品関与の位置付け (1=被疑薬,2=併用薬,3=相互作用)	○		
B.4.k.2.1	医薬品販売名	○		9桁コード
B.4.k.2.2	活性物質の一般名	○		7桁コード
B.4.k.3	バッチ／ロット番号	○		
B.4.k.7	製剤(投与剤型)	○		
B.4.k.8	投与経路	○		3桁コード
B.4.k.9	親への投与経路	○		
B.4.k.11a	症例での医薬品使用理由(MedDRAバージョン番号)	○		
B.4.k.11b	症例での医薬品使用理由(MedDRAコード)	○		PT
B.4.k.18.1a	医薬品と副作用／有害事象の因果関係(評価対象のMedDRAバージョン番号)	○		
B.4.k.18.1b	医薬品と副作用／有害事象の因果関係(評価対象のMedDRAコード)	○		
B.4.k.18.2	医薬品と副作用／有害事象の因果関係(評価の情報源)	○		
B.4.k.18.3	医薬品と副作用／有害事象の因果関係(評価方法)	○		
B.4.k.18.4	医薬品と副作用／有害事象の因果関係(評価結果)	○		

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当例なし						

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
久保田 潔	自発報告からのシグナル検出*	薬剤疫学	6(2)	101-108	2001
Daisuke Koide, Kazuhiko Ohe	Applying Data Mining to Detection of Adverse Drug Reactions	Medinfo	22(1)	896	2001

\*直接には平成13年度厚生科学研究「患者による副作用早期発見のための適切な情報の収集及び提供の在り方に関する研究」の分担研究「自発報告からのシグナル検出の方法論に関する研究」の成果であるが、本特別厚生科学研究と密接に関係するのでここに表示した