

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

製薬企業及び医療機関における日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH)  
医薬品規制用語集の適用に関する研究

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 開原 成允

平成 16 (2004) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
製薬企業及び医療機関における日米 EU 医薬品規制調和 会議 (ICH) 医薬品規制用語集の適用に関する研究 主任研究者： 開原 成允	----- 1
II. 分担研究報告	
1. MedDRA と標準病名マスターの機能と役割分担及びデータ互換 の検討 分担研究者： 櫻井靖郎 佐藤 恵 桑鶴良平 研究協力者： 武隈良治 田代朋子	----- 8
2. 安全性情報が発生または活用される現場における問題点と その対応について 分担研究者 小出大介	----- 15
3. E2B の病院 (臨床試験を含む) 導入に関する検討 分担研究者： 古川 裕之	----- 23
4. 医薬品安全性報告の電子的仕様の開発と評価に関する研究 分担研究者： 岡田美保子	----- 34
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

製薬企業及び医療機関における日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH)  
医薬品規制用語集の適用に関する研究

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 開原 成允

平成 16 (2004) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
総括研究報告書製薬企業及び医療機関における日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）  
医薬品規制用語集の適用に関する研究

主任研究者 開原 成允 財団法人医療情報システム開発センター理事長

研究要旨 医療の情報化が進む今日、医薬品の安全性報告について厚生労働省では 2003 年 10 月より、製薬企業からの電子的報告の受付を開始した。安全性報告は、日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)で策定されたデータ項目と電子的様式に準拠している。しかし、ICH の様式は、医療機関には、まだ導入がなされていない。電子化された安全性情報が真に有効に活用されるためには、標準化の問題に取り組む必要がある。本研究の目的は、大きくは、電子化された医薬品情報と診療情報が、製薬企業、医療機関、規制当局を通じて、スムーズに統合され、利用され得るように、標準化を推進することにある。具体的には、まず用語の課題を取り上げる。ICH では医薬品規制用語集 MedDRA が開発されている。国内では電子カルテ、病歴管理の標準化のための標準病名集がある。今回は、MedDRA と標準病名集の関連性を明確にすることとし、用語集を使用して蓄積された情報を、他の用語集の情報に変換利用する可能性を検討すると共に、両用語集の今後の維持に貢献し得る情報の探索を具体的目標として掲げ、両用語集の関連を調査した。もう一つの課題として、医療施設に ICH 安全性報告様式を導入する場合に検討すべき、具体的問題を取り上げた。まず ICH 安全性報告については、ガイドラインが古くなったこともあり、解釈上の曖昧な点を排除し、科学技術の進歩に対応した見直しをはかることが必要となっている。そこで、現場からの質問や意見を集め、問題点を整理し、分析した。さらに、治験における安全性報告について検討するため、治験依頼者と医療機関の双方が合意できる治験薬の有害事象に関する情報評価、情報管理、および情報伝達の具体的な方法を検討した。また、標準の情報項目の電子媒体による伝達、情報管理ツールの運用試験を実施した。最後に、今後の安全性情報の電子化を推進する上で必要となる情報のセキュリティについて検討するため、米国の電子記録と医療記録に関わる基準を調査した。

## A. 研究目的

国をあげて医療の情報化が推進されている今日、国内では 2003 年 10 月より、製薬企業から厚生労働省への医薬品安全性報告の電子伝達を開始しされた。安全性報告は、日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)で策定されたデータ項目と、電子的様式に準拠している。様々な医療の情報化の動きの中でも、国による安全性報告伝達システムの稼働の意味は大きい。同システムは、行政による医療情報の電子化に対する本格的な取り組みとして、過去に例のないほど大規模なものであり、また欧米と比べても規模、内容ともに充実し、その波及効果は、はかり知れない。また、安全性報告を電子化していれば、緊急時にも即座に伝送ができ、蓄積された大量の安全性報告に分析を施し、新たな知見を見出すことも可能となる。

医療機関においても情報システムが導入され、医療記録の電子化が進みつつあるが、医療機関、製薬企業、行政にわたって共通化された安全性情報を共有することができれば、国内における一層の安全対策をはかることが期待できる。しかしこれには、まだ解決すべき問題がある。本研究では、国内の安全性情報が、関係組織を通じて、共通化され、利用され得ることを目的として、以下の課題を取り上げる。

まず、医学用語については、ICH で作成、維持・管理されている用語集 MedDRA がある。一方、国内では電子カルテ、病歴管理の標準化のための標準病名集がある。MedDRA は国際的に維持・管理されており、主な利用者は製薬企業である。標準病名集は日本語のみであり、主な利用者は医療機関である。製薬企業、行政、医療機関にわたるスムーズな情報の流れを実現するためには、両用語

集の関連性を明確にしておくことが必須と考えられる。そこで、まず両用語集の関連を調査し、把握することを第1の目的とした。

次に、医療機関においては、2003年7月30日に改正薬事法の一部が施行され、医療機関からの医薬品などに関わる安全性報告は原則義務化された。医療機関には、ICH 安全性報告(E2BM)の様式はまだ導入されていないが、安全性情報の共有化を推進するには、まず共通様式を医療機関にも導入することが必要と考えられる。ICH E2BMの様式は、項目は200以上あり、運用上の詳細が明確ではない点や、ガイドラインがすでに古くなり、見直しも必要であることなども指摘されている。そこで、医薬品の安全性情報が発生する現場からの質問等により、E2BM様式の安全性報告について、問題点を整理し、分析することを第2の目的とした。

さらに、安全性報告を考える場合には、治験を視野に入れることが必要である。治験依頼者から提供される治験薬の有害事象に関する情報の管理については、実施医療機関で様々な手続きを要する。これは新GCPに基づいた治験実施に不可欠の業務である。依頼者から医療機関に報告される有害事象報告数は年々増加している。市販後の情報が全体の76%を占めており、因果関係評価が報告医師と依頼者間で異なっていること、報告される有害事象のうち治験との因果関係が不明の症例が多いことなどから、安全性情報の評価を実施医療機関に任せるケースも少なくなく、責任医師だけでなく、治験事務局、治験審査委員会事務局業務にとっても大きな負担となっている。

そこで、分担研究者が所属する金沢大学医学部附属病院における経験に基づいて、E2BMとの整合性を図ることを前提に、依頼者と医療機関の双方が合意できる情報の評価・管理、伝達の具体的方法を検討し、標準的情報項目の電子媒体による伝達方式と情報管理ツールを開発することを第3の目的とした。

最後に、各種の医薬品情報や医療記録の電子化をはかる上で、セキュリティは欠くことができない。ICHの安全性報告の電子仕様に関しては、伝送のセキュリティの要件がICH勧告として示されているが、それ以外については特に基準は示されていない。そこで、今後、検討すべきセキュリティ基準について考察するため、特に、電子化された記録に関する基準と、医療記録(患者情報)に関する基準、および両者の関わりについて、米国の状況を調査することとした。

## B. 研究方法

### 1. MedDRA と標準病名集

ICHで作成されたMedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)は、医薬品規制で用いられる医学用語を国際的にハーモナイズすることを目的としている。MedDRAは5階層、多軸構造を持ち、日本語と英語は完全に整合性がある。MedDRAは日本及び欧州では製薬企業から規制当局への電子的副作用報告制度の中で使用が義務付けられている。米国の法制化はまだであるが、実利用は開始されており、特に副作用情報の伝達・蓄積に関する国際標準として定着しつつある。

標準病名集は、(財)医療情報システム開発センター(MEDIS-DC)が、厚生省(1994年当時)の委託事業の一つとして開発に着手したものである。1996年度「標準病名マスター」の開発を開始し、1998年4月にVer.1.00を公開した。2001年にはリードチームを明確化した階層構造をもつマスターとして再構成し、2002年6月に診療報酬請求用の傷病名マスター第2版との連携を強化して、医事会計システムの基本マスターとしても十分利用できるよう拡張整備した。これが現在、ICD-10対応電子カルテ用標準病名マスター(標準病名マスター)とよばれている。

本研究では、MedDRAと標準病名集について、用語集を使用して蓄積された情報を他の用語集の情報に変換利用する可能性を検討し、また用語集の今後の維持・管理に提供可能な情報を探索する目的で、両者の関連を調査する。

### 2. E2BM 安全性報告に関する検討

E2Bガイドラインと関連するM2仕様書について、日米EU3極における統一を図る目的で、2003年6月に国内では医薬品情報提供ホームページ([www.pharmasys.gr.jp](http://www.pharmasys.gr.jp))で質問を受け付けるアドレスが設けられた。また海外においてもICHの公式ホームページに同様に、アドレスの設けられた。これに寄せられた質問・意見をもとに厚生労働省と、製薬企業のICH E2BMのメンバーとメールを中心に協議し、回答案を検討することとした。さらに質問事項として寄せられるもの以外にも、上記国内外の専門家内の審議によって、現状での新規課題と思われる点について、ヒアリングにより意見をまとめた。

### 3. 有害事象の情報評価と情報管理、情報伝達

金沢大学医学部附属病院において、1998年から作成しているDBの情報項目を原案として、依頼者が提供する安全性情報を評価するために必要な

情報項目を設定した。その際、E2BM との整合性を図りながら、依頼者と医療機関の立場の違いから生じる必要と考える項目の相違を明確にし、各々の個別部分を共存させながら共通項目を最大にすることを目標に、依頼者から医療機関に伝達する標準的情報項目について、製薬協の担当部会と検討を行った。過去5年間のDB化の経験から、検索効率の良いDB化のためには入力方法のルール化が必要であることがわかったので、各情報項目における情報入力ルールの取り決めを行い、さらに依頼者から提供された安全性情報を効率的に分類し、情報評価のためのデータを抽出する目的で情報管理ツールを作成した。

#### 4. 米国のセキュリティ基準に関する調査

医薬品に関わる情報の電子化に関連する主要な基準として、以下をとりあげ、調査する。

- 1) Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11) Electronic Records; Electronic Signatures(略して Part11, 1997 年公布)  
米国 FDA の基準で、医薬品等の設計、開発、製造等において作成される各種記録に関して、電子記録、電子署名を使うときに満たすべき基準を定めている。
- 2) Title 45 of the Code of Federal Regulation (CFR) Parts 160, 162 and 164(2003 年 4 月公布)  
米国における医療記録等の電子化に関わる基準で、1996 年の Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)に示される要件を基礎として、さらなる要件を定めている。

### C. 研究結果

#### 1. MedDRA と標準病名集の比較結果

MedDRA は利用者の大半は製薬企業で、特に副作用情報の伝達・蓄積に関する国際標準として定着しつつある。しかし日本語の面からは、翻訳された用語集として制約がある。また、国際的に維持・管理されているが、そのコストは製薬企業がその売上げに応じて負担する仕組みになっている。一方、標準病名マスターは、国の施策の一部として医療の情報化を推進するために開発され、医療機関には基本的に無償で提供されている。製薬企業のユーザーはほとんどいない。分類体系は ICD10 に準拠しているが、ICD10 の翻訳版ではなく、日本語による用語集で英語表記の付与はなく国際性は欠落しているといえる。

また、前者は医薬品規制全般に利用する医学用語集とされているが、最大の利用目的は副作用情報への適応にある。医薬品の使用理由（効能・効

果表現）への配慮は必ずしも十分ではない。後者は、レセプト病名に対しては十分な配慮がされているが、医薬品情報とのリンクとしての医薬品の効能・効果、副作用表現への配慮は十分ではない。

今回は MedDRA と標準病名マスターに含まれる日本語表記をユニークに整理して比較した。MedDRA 用語の下位 2 階層は、基本語 (PT: Preferred Terms) と下層語 (LLT: Lowest Level Terms) で構成されている。この LLT は PT の同意語、同義語および準同義語とされ、医薬品規制の場で同意語とされる場合を含むとされている。また、すべての PT は LLT として含まれている。原則的に LLT の全件に対して日本語が付与されているが、複数の英語用語が同一翻訳結果（英語スペルと米語スペル、語順の異なり等）となり、日本語表現のみではユニークとはならない。日本語用語としてユニーク性を出すために用意されている日本語カレントフラッグを利用し、日本語用語としてユニークなデータセットを作成して検討材料とした。使用した MedDRA バージョンは 6.0 で、日本語としてユニークにした用語総数は 40,336 語である。

MedDRA 用語では原則的に下層語(LLT)の全件に日本語が付与されているが、複数の英語用語が同一翻訳結果となり、日本語表現のみではユニークにならない。日本語用語としてユニーク性を出すために用意されている日本語カレントフラッグを利用し、日本語用語としてユニークなデータセットを作成した(用語総数は 40,336 語)。用いた MedDRA バージョンは 6.0 である。

標準病名集では基本病名テーブルに含まれる病名表記が基本語となるが、索引テーブルの索引語にも病名表記として同意語が含まれおり、併せて検討の必要がある。この両者をあわせてユニークなデータセットを作成して検討材料とした。使用した標準病名のバージョンは v.2.12 で、ユニークにした病名表記は 35,568 語である。

機械的に文字列が完全に一致するものは全体で 5,734 用語あり MedDRA 用語を母数として 14.2%、標準病名を母数として 16.4%であった。両用語集の構造上の定義では MedDRA の基本語 (PT) と標準病名の基本語 (基本テーブルの病名表記) が独立した医学概念を表すと理解されるので、この用語レベルが一致すれば両用語集間の情報交換が可能と考えられる。基本用語レベルでの完全一致は MedDRA の側からは、2,152/16,337 (13.2%) であり、標準病名側からは 2,152/19,354 (11.1%) であった。また、双方の用語集で医学概念として集約されている LLT を含む基

本語グループと索引語を含む基本病名グループでの一致率は、MedDRA の側からは 24.3%、標準病名からは 26.3%であった。さらに、カタカナとひらがな、NOS 表現の有無、表現のルール差（腫瘍と新生物、精巣と睾丸など）などについて処理を行い、一致率を求めたところ、MedDRA の側からは 30.2%で、標準病名からは 33.8%であった。

MedDRA の「臨床検査」、「外科および内科処置」、「社会環境」の分類に含まれる用語の標準病名マスター用語との一致率に極端に低く、また標準病名の「傷病及び死因の外因」、「損傷、中毒およびその他の外因の影響」、「健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用」に含まれる用語の一致率が低かった。これらについては両用語集に含まれる用語の差異があることが示された。

## 2. E2BM 様式に関する現場からの質問・意見

2003 年 10 月末までに、現場からの質問・意見は 37 件寄せられた。重複する質問や対象外と思われる質問を除くと計 22 件であった。これに対し、国内外の専門家による討議により回答が作られた。例をあげると、以下のとおりである。

- ・ Q : MedDRA の階層を 1 つしか選択できない項目には、PT と LLT のどちらを使うべきか？
- ・ A : ICH-E2BM 項目 B.1.7.1a, B.1.8f, B.1.8g, B.1.9.2, B.1.9.4, B.1.10.7.1a, B.1.10.8f, B.1.10.8g, B.4.k.11, B.4.k.17.2, B.4.k.18.1 及び B.5.3 に関しては、次を使用すること。EU 規制当局に対して：LLT, FDA（米国食品医薬品局）に対して：PT, 厚生労働省に対して：PT
- ・ Q : B.4.k.7 の現在の定義では、ハーモナイズされた用語が利用できるようになるまでは自由記載とするように求められている。医薬品剤型に関してハーモナイズされた用語はあるか？
- ・ A : 現在医薬品剤型に関してハーモナイズされた用語はない。用語が ICH で合意され、利用可能になるまで、以下を使用すること。  
EU 規制当局に対して：欧州薬局方に記載されている標準リスト, FDA に対して：自由記載, 厚生労働省に対して：厚生労働省が定めた投与剤型入力一覧。
- ・ Q : 製品毎の登録情報やその他の規制管理情報を一回の伝送で複数の受信者に送るにはどうしたらよいか？
- ・ A : 一回の伝送で、ICSR の管理情報を ICH 三極の複数の受信者に送ることは、現在できない。様々な規制当局が E2BM を実装するために開発やパイロットプログラムの運営を行っ

てきた。ファックス・カバー・シートや規制当局の現行の紙様式による報告のようなより詳細な登録関連の情報を収集する必要性が明白になってきた。その結果、各 ICSR に付随する追加情報を伝送するために、地域固有の手引き書が導入されてきた。

EU 規制当局に対して：E2B 項目 B.4.k.4 を参照。FDA に対して：項目 B.4.k.4.1 では適切なフォーマット中に NDA, BLA 又は STN 番号を記載する。厚生労働省に対して：関連通知等に詳しく記載されているように、各 ICSR に対応する J ファイルを添付する。

## 3. 有害事象の情報評価、情報管理および情報伝達

安全性情報について、製薬協・担当部会と金沢大学医学付属病院が追加を希望する項目には、相違が認められた。各々の個別項目を尊重しながら、双方の共通部分を最大にする方針で、標準的と思われる項目を決定した。情報項目の検討において最も立場の違いが認められたのは、項目「安全性情報（MedDRA）」を事象単位で報告（依頼者の希望）するか、症例単位で報告（本院の希望）するかという点であった。また、項目「推定投与症例数」の必要性についての疑問と、正確な数値を入力することが容易ではないとのコメントが製薬協・担当部会から出された。項目「推定投与症例数」の必要性は発生頻度を知るためにあり、「症例数」は正確な数値でなく概数入力も可とした。

情報項目が決定した後、各情報項目に入力ルールを設定した。運用試験を通して、この入力ルールを見直し、確定した。2003 年 9 月 1 日～10 月 31 日の 2 カ月間の運用試験期間中に検出された問題点として、選択肢にない語彙の使用や数字入力項目に文字列が入力されているなどの入力ルール違反が認められたことがあげられる。また、厚生労働省への報告文書と DB 化のデータとの相違による入力エラーも認められた。入力ルール違反に対しては個別的に指導を行い、入力ルールの改訂とメーリングリストを通じて違反事例を依頼者の各担当者に連絡することにより、入力ルールの徹底を図った。

## 4. 電子記録に関する基準と診療情報の電子化に関する基準

電子記録に関する基準として、FDA の管轄下において作成される各種記録に電子記録、電子署名を使うときに満たすべき基準を定める 21 CFR Part 11 “Electronic Records; Electronic Signatures”(略して Part11) がある。また医療情

報(診療情報)のセキュリティに関する基準として、HIPAA を基礎として診療記録の電子化に一層のセキュリティを求める Title 45 of the Code of Federal Regulation (CFR) Parts 160, 162 and 164 がある(2003 年)。Part 11 では、コンピュータシステム、電子データ、電子署名、および関連する文書化について多数の要件を設けており、45 CFR parts 160, 162, 164 は、これに相当する要件を定めている。いずれも以下のようなトピックスに触れている。

電子記録に関する一般原則、セキュリティ、データ伝送、監査証跡、電子署名、コンピュータシステムバリデーション、研修、支える手続き的インフラストラクチャ

このため電子記録については、Part 11 と HIPAA は相互に関連する。Part 11 は、FDA の管轄下において作成される各種記録に関する基準であるが、臨床試験における患者情報が関わることから、HIPAA は Part 11 の対象範囲にも影響があると考えられている。

#### D. 考察

##### 1. MedDRA と標準病名集の関連・問題点

MedDRA と標準病名集の対象とする範囲に若干の相違があり、MedDRA に含まれている「臨床検査」、「外科および内科処置」、「社会環境」の SOC に含まれる用語は「病名」とは言いがたく、標準病名にマッピングすることは困難と推察された。一方、今回一致率の低かった標準病名マスターの「損傷、中毒およびその他の外因の影響」に含まれる用語は対象範囲が異なるというより対象とする精度(詳細さ)が異なると考えられ、精査すればマッピング可能と判断され、「傷病及び死因の外因」、「健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用」の分類に含まれる用語は MedDRA の対象範囲とは若干異なるものと判断されるが、用語数は多くはない。

次に問題となるのはバージョン管理で、両用語集とも必要なメンテナンスを実施することが組織的に実施されており、それが大きな特長にもなっている。この特徴は両用語集には不可欠なことであるが、マッピングする仕組みを開発・維持する立場からは大きな問題点になる。

今後の検討内容は下記に分類される。

- ① MedDRA と標準病名の各用語間のマッピング
- ② マッピングテーブルの将来的な利用方法
- ③ マッピング作業から両用語集のメンテナンス作業への提言

##### 2. E2BM に関する現場からの意見について

寄せられた質問・意見をみると、MedDRA の階層上使用するレベルやコードか用語かの違い、規制情報の入力、証明書の遣り取りなど、地域間の違いがあらわれている。紙から電子報告への移行や企業が合併した際のユニーク ID のこと、臨床試験における情報の機密性と安全確保の両立についての課題、医薬品使用歴と併用薬の定義の違いなどが現場から寄せられたのは興味深い。方針が明確にされたことで、今後少しは安全性報告作成の円滑化に寄与できるものと思われる。

我が国で規制当局が利用している管理情報は、国際的にハーモナイズすることは困難と考えられ、カバーシートの報告ごとに置き換えることも策としてありえる。3 極におけるシングルトランスミッションということから、管理情報に異議を唱える国もあるが、内容的には同一のもので、カバーシートを変えるだけという方法は、決してシングルトランスミッションに反することではないと考えられる。ただし各国の安全性情報の規制の違いについて改めて議論し、可能な範囲でハーモナイズすることは、意味あることと考えられる。

新規課題として、項目の追加や、データ構造の変更に関わることがあるが、これらは DTD 及びデータベースの変更を要し、莫大な費用も要することになるため慎重な議論を要する。

##### 3. 有害事象の情報項目の設定

有害事象の情報項目については、27 項目が確定した。ICH では医療機関への報告についてはほとんど検討されていないことから、重複部分を最大にする必要はあるが、医療機関個別の項目が発生することはやむを得ないと考える。2003 年 10 月の ICH で検討された E2B 関連事項との刷り合わせで、情報の電子的伝達を可能にするためには何点かの問題点を解決する必要が生じた。これに関しては製薬協・担当部会との検討を開始している。

今回、詳細な入力ルールを設定したが、運用試験においては入力ルールの表現不良と理解不足によるルール違反が認められた。運用試験で認められたルール違反は、ルール表現の改訂と入力者の慣れにより回避できるが、可能な限りテンプレートを利用することも有効であると思われる。また、依頼者自身がルールに従った入力が行われているか否かを確認する必要がある。入力ルール違反以外の問題点として、誤字などの入力ミスエラーがあるが、正確な安全性情報を伝達することは依頼者の責任であり、再チェック体制が必要である。

重要な問題点として、報告単位を「症例」か「事



象」にするかという点があげられる。報告者が 2003 年 11 月に実施した調査（回答 51 施設）によると、医療機関の 23 施設（45%）が「症例単位」、12 施設（24%）が「事象単位」の報告を望み、依頼者は「事象単位」の報告を希望している。データベース化だけが目的であれば、「事象単位」の方が良いと思われるが、情報を評価するためには、一症例で発生したすべての有害事象を対象にする必要がある。この問題に対しては、情報技術の応用による解決を計画している。

新 GCP には、安全性情報は IRB にて審議することが義務付けられている。IRB にて事務的に審議することを目的とするわけではなく、あくまでも被験者の安全性を確保した上で治験を継続することを目的としたものでなければならない。今回、運用試験を行った方法により、依頼者内・依頼者間の情報管理の標準化によるデータ入力の合理化、情報評価の効率化が期待される。また、DB 化により蓄積情報の検索の効率化が期待でき、治験担当医師や被験者からの情報要求への対応や CRC が検出した有害事象の因果関係評価に有効に活用できると思われる。

#### 4. 電子記録と医療記録

Part 11 では、コンピュータセキュリティについては、具体的には規定していない。しかし、Part 11 コンプライアンスのために、企業標準が策定されている。医療情報を対象とする基準と、電子記録についての基準は、対象や目的も異なるが、電子化された情報のセキュリティという観点から、相互に関連し、すでに Part 11 については、企業標準が開発されていることから、診療記録の電子化においても、これが参考となると考えられる。

国内では、「医薬品の承認申請に係る電子記録基準作成検討会」が平成 15 年に組織され、医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電子記録・電子署名利用のための指針（案）が作成されている。同案は、適用範囲の広い、一般的要件の記述であるが、今後、実際の適用にあたっての、具体的なガイダンスが必要と考えられる。さらに、今後の医療情報の電子化に関する基準を考える上で、診療録等の医療記録の電子保存に関わる基準と相互関連を検討することが必要と考えられる。

#### E. 結論

医薬品規制の面から国際的な医学用語集 MedDRA が作成、維持・管理されている。一方、国内では電子カルテ、病歴管理の標準化のために標準病名集がある。両用語集は生い立ち、機能、

役割は異なっているが、今後国内の基幹となる標準用語集となると考えられ、両用語集の関連性を明確にして置くことが必要である。そこで現時点での両用語集の関連を調査した。本調査はどちらかの用語集を使用して蓄積された情報を他の用語集の情報に変換利用する可能性を検討すると共に、両用語集の今後のメンテナンスに提供可能な情報を探索する目的で実施した。調査の結果、MedDRA の「臨床検査」、「外科および内科処置」、「社会環境」の分類に含まれる用語の標準病名マスター用語との一致率が極端に低く、また標準病名の「傷病及び死因の外因」、「損傷、中毒およびその他の外因の影響」、「健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用」に含まれる用語の一致率が低かった。これらの分類については両用語集に含まれる用語の差異があることが示された。

今回のマッチ結果調査以外に特定の切り出し用語を用いた「部分一致」を機械的に行った。その結果は標準病名側からは 80%、MedDRA 側からは 50%とかなり高い一致率が得られた。これは今後マニュアルでマッピング作業を行う際には大いに参考になると考えられた。

また、個別症例安全性報告(E2B/M2)の見直し作業として、2003 年 6 月から国内及び海外の ICH 関連 Web サイトに電子メールで質問の受付を開始した。37 件の質問や意見が寄せられたが、重複や対象外を除くと 22 件であった。MedDRA の階層上の使用レベルの違いや規制情報の入力、証明書の違いなど国ごとの違いも明らかになってきており、また「胎児又は早期自然流産」の時の報告について、これまでの親のみの報告のみならず、胎児/子報告の両方とすることを提案するという新たな対応がなされた点もある。新規課題としては、データ項目の追加 6 件、データ構造の変更 4 件、その他 2 件となっているが、ガイドラインの変更のみならず、DTD やデータベースの変更も懸念され、費用対効果を考慮して対応する必要がある。

E2B は、規制当局と製薬企業間の情報伝達を前提としたものであり、製薬企業と医療機関間の情報伝達についてはあまり考慮されていない。安全性情報は、製薬企業から医療機関に伝達されるだけでは十分ではない。治験に参加する被験者の意思に影響を与えると思われる情報を抽出して、被験者に伝達し、意思の再確認を行う必要がある。しかしながら、これまで、製薬企業と医療機関（⇒被験者）の間の安全性情報の伝達についてはほとんど検討されていなかった。今回の研究では、この部分に焦点を当て、安全性情報の伝達方法の標

準化, 安全性情報の評価方法の検討と安全性情報のデータベース化の方法を検討し, 運用試験を実施した. 本研究で検討した方法は, 一部改良が必要ではあるが, 実用に耐えるものと考えられる.

また, 電子記録に関する基準として FDA が 1997 年に公布した Part 11 と, HIPAA を基礎として, 2003 年に法制化された診療記録の電子化にさらに一層のセキュリティを求める, Title 45 of the Code of Federal Regulation (CFR) Parts 160, 162 and 164, について調べた. 両者は, 対象や目的も異なる基準であるが, 電子化された情報のセキュリティという観点から, 相互に関連し, すでに Part 11 については, 企業による標準が開発されていることから, 診療記録の電子化においても, これが参考となると考えられる. 今後, 国内の実情にあった基準と, 具体的標準の開発が必要と考えられる.

from Japan, DIA, EDM, Philadelphia, Feb., 2004.

## F. 研究発表

- 1) 古川裕之, 内瀉将宏, 松嶋由紀子, 長田幸恵, 横山英子, 石崎純子, 清水 栄, 神谷 晃, 宮本謙一: 臨床試験における安全性情報の効率的な提供システムの構築, 臨床薬理. 34 (1) : 7-12, 2003.
- 2) Hiroyuki Furukawa, Yukiko Matsushima, Yukie Osada, Eiko Yokoyama, Yuhko Yokoi, Junko Ishizaki, Ken' ichi Miyamoto : Management of information about Adverse Events in Clinical Trial, Jpn.J.Pharm.Health Care Sci. 29 (2) :140-146, 2003.
- 3) 古川裕之: 治験中に報告される有害事象の取り扱い: 治験センターの立場から, 臨床医薬, 19 (3) : 228-234, 2003.
- 4) 横井祐子, 古川裕之, 永平廣則, 林 修嗣, 長田幸恵, 松嶋由紀子, 石崎純子, 神谷 晃, 宮本謙一: 安全性情報の有効利用を目指した情報評価・管理システムの構築, 臨床薬理. 35 (1) : 78S, 2003.

## 2. 講演

- 1) 櫻井靖郎, 佐藤恵, 武隈良治: 医薬品情報の展開を考える-安全情報から標準病名、ICD-10、MedDRA まで-, 第 23 回医療情報学連合大会, 2003
- 2) Mihoko Okada, Kihira Tetsunari : Esubmission and eCTD regulatory updates

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
分担研究報告書

MedDRA と標準病名マスターの機能と役割分担及びデータ互換の検討

分担研究者： 櫻井靖郎（財）日本公定書協会 JMO 事業部長  
佐藤 恵（財）医療情報システム開発センター 主任研究員  
桑鶴良平（東京女子医科大学診療部放射線科部長）  
研究協力者： 武隈良治（財）医療情報システム開発センター（標準化推進室長）  
田代朋子 ティ辞書企画

研究要旨 医薬品規制の面から国際的な医学用語集 MedDRA が作成、維持・管理されている。一方、国内では電子カルテ、病歴管理の標準化のために標準病名集が作成、維持・管理されている。両用語集は生い立ち、機能、役割は異なっているが、それぞれの期待される役割の中で、今後国内の基幹となる標準用語集となると考えられている。役割分担、主たる利用者が異なるとは言え、医学用語の標準化を図るものであるため、両用語集の関連性を明確にして置くことが必要と考えられている。そこで、現時点での両用語集の関連性を調査した。本調査は、どちらかの用語集を使用して蓄積された情報を、他の用語集の情報に変換利用する可能性を検討すると共に、両用語集の今後のメンテナンスに提供可能な情報を探索する目的で実施した。今回、MedDRA と標準病名マスターに含まれる日本語表記をユニークに整理して比較した。MedDRA で日本語としてユニークにした用語総数は 40,336 語、標準病名集でユニークにした病名表記は 35,568 語である。機械的に文字列が完全に一致するものは全体で 5,734 用語あり MedDRA 用語を母数として 14.2%、標準病名を母数として 16.4%であった。現時点では両用語集とも今回の調査で使用したバージョンより新しい版が提供されているので、最新版での調査結果の更新が必要である。

## A. 研究目的

医学用語集の標準として、医薬品規制の面から国際的な医学用語集 MedDRA が作成、維持・管理されている。一方、国内では電子カルテ、病歴管理の標準化のために標準病名集が作成、維持・管理されている。前者は複数言語が国際的にメンテナンスされ、主な利用者は製薬企業である。後者は日本語のみで、主な利用者は医療機関である。

現在、医学用語の標準化に対する関心は高く、両用語集に対する期待と要望も多く寄せられている。両用語集は生い立ち、機能、役割は異なっているが、それぞれの期待される役割の中で今後国内の基幹となる標準用語集となると考えられている。

役割分担、主たる利用者が異なるとは言え、医学用語の標準化を図るものであるため両用語集の関連性を明確にして置くことが必要と考えられている。そこで現時点での両用語集の関連性を調査した。本調査はどちらかの

用語集を使用して蓄積された情報を他の用語集の情報に変換利用する可能性を検討すると共に、両用語集の今後のメンテナンスに提供可能な情報を探索する目的で実施した。

## B. 研究方法

本研究では、以下に述べる、MedDRA と標準病名集を対象として、両用語集の関連性を調査する。

### 1. MedDRA とは

MedDRA は ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議：International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use）での検討の結果作成された用語集で、英文でのフルネームが Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology とされているように、医薬品規制の中で用いられる医学用語を国際的にハーモナイズすることを目的としている。日本語名としては「医薬規制用語集」、「ICH 国際医薬用語集」

などが当てられているが、通常 MedDRA（メドラ）と呼称されている。

ICH のトピックとしては 1994 年に採択され、1997 年に合意に達し、メンテナンス機関が選定され、実用のために商用リリースされたのは 1999 年 3 月であった。

この用語集は 5 階層、多軸構造を持つ用語集で、日本語と英語は完全に整合性があり、その他いくつかの欧州言語版も提供されている。この用語の維持・管理のために国際維持・管理機構（MSSO: Maintenance Support Service Organization）が設立されており、日本語の維持・管理は JMO（Japanese Maintenance Organization）が担当している。原則として年 2 回更新されており、MSSO あるいは JMO（(財)日本公定書協会内に設置）から契約利用者へ配布されている。

MedDRA はその開発経緯からも解るように日米欧を中心とする医薬品規制を中心に利用されており、日本及び欧州では製薬企業から規制当局への電子的副作用報告制度の中で使用が義務付けられている。米国の法制化はまだであるが実利用は開始されており、医薬品情報、特に副作用情報の伝達・蓄積に関する国際標準として定着しつつある。用語集自体を標準化しただけでは不十分で、その使い方（コーディングガイド、検索利用ガイドなど）についても国際標準が必要とされ検討が継続している。

## 2. 標準病名マスターとは

ICD-10 対応電子カルテ用標準病名マスター（標準病名マスター）とは、厚生省（1994 年当時）が保健医療福祉情報システムの開発基盤を整備するために、各種用語・コード体系の標準化を積極的に推進することの一環として（財）医療情報システム開発センター（以下 MEDIS-DC）に新医療情報通信網基盤整備開発事業（厚生省健康政策局委託事業：1994 年より 3 カ年計画）を委託したことにより、MEDIS-DC がその一つとして、1996 年度に「標準病名マスター」の開発を開始して、1998 年 4 月に ver.1.00 を公開した。

2001 年には標準化をさらに進めるため、いわゆるリードタームを明確化した階層構造をもつマスターとして再構成が行われ、さらに 2002 年 6 月には、同時に公開された診療報酬請求用の傷病名マスター第 2 版との連携を強化して完全に整合性を持たせることで、医事会計システムの基本マスターとしても十分利用できるように

拡張整備された。

標準病名はその名称からもわかるとおり、カルテに記載される病名表現の標準化の第一の目的として作成されており、ver.1.00 以来カルテ記載用の病名マスターとして徐々に浸透しつつあった。さらに、2002 年 6 月に新傷病名マスターとの連携により、いわゆる「カルテ病名とレセプト病名」が統合され、医療施設内で利用される病名表現の標準化がさらに進めることとなった。特に 2002 年 4 月 19 日付厚生労働省保険局医療課長通知が出されたことにより、その流れは一層加速され、強固なものとなっている。

## C. 研究結果

### 1. 両用語集の差異

MedDRA は、医薬規制用語集として背景を持ち、利用者の大半は製薬企業で、医薬品を規制する規制当局との情報を国際的視野で実施する標準ツールとなっているが、その反面、国際用語集、すなわち日本語の面からすると翻訳された用語集としての制約がある。また、国際的に維持・管理されているが、そのコストは製薬企業がその売上げに応じて負担する仕組みになっている。

一方、標準病名マスターは、国の施策の一部として医療情報の電子化を推進するために開発され、医療機関には基本的に無償で提供されている。製薬企業のユーザーはほとんどいないのが現状である。また、分類体系は ICD10 に準拠しているが、ICD10 の翻訳版ではなく、日本語による用語集で英語表記の付与はなく国際性は欠落しているといえる。

また、前者は医薬品規制全般に利用する医学用語集と定義されているが、最大の利用目的は副作用情報への適応にある。医薬品の使用理由（効能・効果表現）への配慮は必ずしも十分ではない。また後者の現状は、レセプト病名に対しては十分な配慮がされているが、医薬品情報とのリンクとしての医薬品の効能・効果表現、副作用表現への配慮は十分ではない。

### 2. 現状（将来性を含め）の問題点

国内医療機関において利用される病名表現は、カルテ病名とレセプト病名の共存により混乱した状態が続いていたが、標準病名マスターの利用により標準化が進行しつつある。標準病名マスターが「単独で足る」病名マスターとして認知されている状況といえる。

一方「医薬品に関連する国際間の情報交換を迅速かつ的確に行うため、国際的に共通する用語集」として開発された MedDRA は、製薬企業と規制当局との間の規制用語集として日本のみならず、国際標準マスターとして認知される状況となっている。

両用語集の役割・機能が異なるため、住み分けが出来そうであるが、対象とする範囲が重複している部分が多く、いくつかの面で両用語集の合理的なリンクが期待される。

MedDRA の医療機関での使用、標準病名マスターの製薬企業での使用を推進する必要があるのか、推進すべきなのかについては、情報の国際流通、情報の学術的利用、対象とする情報の法規制上の位置付けなど種々の論議すべき内容があるので、ここでは触れないこととする。また、重複する対象範囲をもつ両用語集を統一することを検討すべきという提案に対しては、重複する対象を持つことは事実であるが目的とするものは個別のものであり、利用目的にふさわしい用語集が必要とされている現在の状況から、「両用語集を統一するという結論は」最良の選択とは言えないと考えられる。

しかしながら、医療機関の持つ情報と製薬企業－規制当局の持つ情報の共有化は検討すべき課題である。

両用語集の関係する情報で共有化を検討すべきテーマとしては、種々の情報の学術的利用の他に、MedDRA 利用の大きな課題である「医薬品の副作用情報」の共有化および標準病名マスター利用の課題である「医薬品の使用理由－カルテ病名－レセプト病名」の整合性確保があげられる。

このような前提から、両用語集に含まれている医学用語が相互にマッピングできれば、両用語集の役割、それぞれが課題としてもつ標準化の進行を妨げることなく必要な情報の共有化が実現することが想定される。また、両用語集共、メンテナンスの仕組みが明確にされており、マッピング作業を反映した相補的なメンテナンスが実施できることも利点にあげられる。

### 3. 調査結果

今回は MedDRA と標準病名マスターに含まれる日本語表記をユニークに整理して比較した。

MedDRA 用語の下位 2 階層は、基本語 (PT: Preferred Terms) と下層語 (LLT: Lowest Level Terms) で構成されている。この LLT は PT の同意語、同義語および準同義語とされ、医薬品規

制の場で同意語とされる場合を含むとされている。また、すべての PT は LLT として含まれている。原則的に LLT の全件に対して日本語が付与されているが、複数の英語用語が同一翻訳結果 (英語スペルと米語スペル、語順の異なり等) となり、日本語表現のみではユニークとはならない。日本語用語としてユニーク性を出すために用意されている日本語カレントフラッグを利用し、日本語用語としてユニークなデータセットを作成して検討材料とした。使用した MedDRA バージョンは 6.0 で、日本語としてユニークにした用語総数は 40,336 語である。翻訳された国際用語集という特徴・制約から日本語用語集としてのユニーク性には問題があり、これについては後述する。

標準病名集では基本病名テーブルに含まれる病名表記が基本語となるが、索引テーブルの索引語にも病名表記として同意語が含まれおり、併せて検討の必要がある。この両者をあわせてユニークなデータセットを作成して検討材料とした。使用した標準病名のバージョンは v.2.12 で、ユニークにした病名表記は 35,568 語である。

#### ① 完全一致

機械的に文字列が完全に一致するものは全体で 5,734 用語あり MedDRA 用語を母数として 14.2% (5,734/40,336)、標準病名を母数として 16.4% (5,734/35,065) であった。

両用語集の構造上の定義では MedDRA の基本語 (PT) と標準病名の基本語 (基本テーブルの病名表記) が独立した医学概念を表すと理解されるので、この用語レベルが一致すれば両用語集間の情報交換が可能になると考えられる。基本用語レベルでの完全一致を調査したら、一致率は MedDRA の側からは、2,152/16,337 (13.2%) であり、標準病名側からは 2,152/19,354 (11.1%) であった。

また、双方の用語集で医学概念として集約されてある LLT を含む基本語グループと索引語を含む基本病名グループでの一致率は、MedDRA の側からは 3,965/16,337(24.3%)で、標準病名側からは 5,083/19,354(26.3%)であった。

これらの結果を表 1.標準病名マスターから MedDRA へのリンク、表 2. MedDRA から標準病名マスターへのリンクの完全一致結果として示す。

#### ② 完全一致以外の一致

機械的な完全一致のみでは、十分な結果は得

られていないと考えられ、また日本語の特性として機械による完全一致以外に全く同意と考えて良い用語はかなりあると推定されるので、①カタカナとひらがな、②NOS 表現の有無 (MedDRA 用語には NOS 表現の用語がある)、③表現のルール差 (腫瘍と新生物、精巣と睾丸など) などの処理を行い一致率を求めた。その結果は表 1. - 2. の全条件でのマッチ結果として示すが、MedDRA の側から 4,927/16,337(30.2%) で、標準病名からは 6,532/19,354(33.8%)であった。

### ③調査結果のまとめ

調査結果をまとめた表 1, 表 2. は両用語集が用いている分類別に示しているが、MedDRA の「臨床検査」、「外科および内科処置」、「社会環境」の分類に含まれる用語の標準病名マスター用語との一致率に極端に低く、また標準病名の「傷病及び死因の外因」、「損傷、中毒およびその他の外因の影響」、「健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用」に含まれる用語の一致率が低かった。これらの分類については両用語集に含まれる用語の差異があることが示された。

また、現時点では両用語集とも今回の調査で使用したバージョンより新しい版が提供されているので、最新版での調査結果の更新が必要である。

また、今回のマッチ結果調査以外に特定の切り出し用語を用いた「部分一致」を機械的に行った。その結果は標準病名側からは 80%、MedDRA 側からは 50%とかなり高い一致率が得られた。これは今後マニュアルでマッピング作業を行う際には大いに参考になると考えられた。

## D. 考察

### 1. 浮かび上がった問題点

両用語集の対象とする範囲に若干の相違があり、MedDRA に含まれている、「臨床検査」、「外科および内科処置」、「社会環境」の SOC に含まれる用語は「病名」とは言いがたく、標準病名にマッピングすることは困難ではないかと推察された。一方、今回一致率の低かった標準病名マスターの「損傷、中毒およびその他の外因の影響」に含まれる用語は対象範囲が異なるというより対象とする精度 (詳細さ) が異なると考えられ、精査すればマッピング可能と判断され、

「傷病及び死因の外因」、「健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用」の分類に含まれる用語は MedDRA の対象範囲とは若干異なるものと判断されるが、用語数は多くはない。

次に問題となるのはバージョン管理で、両用語集とも必要なメンテナンスを実施することが組織的に実施されており、それが大きな特長にもなっている。この特徴は両用語集には不可欠なことであるが、マッピングする仕組みを開発・維持する立場からは大きな問題点になる。

### 2. 今後の検討内容

このテーマについては今後も検討を継続するが、検討内容は下記に分類される。

#### ①MedDRA と標準病名の各用語間のマッピング

両用語集の個々の用語の比較・一致から出発するが、全ての用語のマッピングテーブルを作成するのではなくて、同意語・同義語をグループとして考え、MedDRA の基本語(PT)グループと標準病名マスターの基本病名マスターのグループの間のマッピングテーブルの開発手法を検討する。また、開発後必要な維持・管理の方法についても検討する。

最終的にマッピングテーブルを開発し、維持・管理するためには一定以上の工数と資金が必要で、明確な組織体制が必要となる。従ってマッピングテーブルの開発、維持・管理に必要な工数負荷について検討する。

#### ②マッピングテーブルの将来的な利用方法

現在具体的に提案されている内容は、医療機関の持つ情報から医薬品の副作用情報を切り出せないかというテーマがあり、その時に必要なツールとなるのではないかという考えがある。もしこの手法が実現すると医療機関で標準病名マスターで記録されて情報から医薬品の副作用情報を切り出し、国際的に伝達することが可能にすることができる。

この内容を含めて両用語集のマッピングテーブルの将来的な利用方法を検討する。

#### ③マッピング作業から両用語集のメンテナンス作業への提言

両用語集の利用の推進、利用の住み分け、機能分担を十分に念頭において、日本語表記の互換ルールあるいは統一に関する提言など両用語集のメンテナンスに関する提言を検討する。検討内容には漢字異字体、かな漢字表記、かなカ

ナ表記, カナ固有名詞表記の検討などが含まれる。

櫻井靖郎, 佐藤恵, 武隈良治: 医薬品情報の展開を考える-安全情報から標準病名、ICD-10、MedDRA まで-, 第23回医療情報学連合大会, 2003)

## E. 結論

医薬品規制の面から国際的な医学用語集 MedDRA が作成, 維持・管理されている。一方, 国内では電子カルテ, 病歴管理の標準化のために標準病名集が作成, 維持・管理されている。両用語集は生い立ち, 機能, 役割は異なっているが, それぞれの期待される役割の中で今後国内の基幹となる標準用語集となると考えられている。

役割分担, 主たる利用者が異なるとは言え, 医学用語の標準化を図るものであるため両用語集の関連性を明確にして置くことが必要と考えられている。そこで現時点での両用語集の関連を調査した。本調査はどちらかの用語集を使用して蓄積された情報を他の用語集の情報に変換利用する可能性を検討すると共に, 両用語集の今後のメンテナンスに提供可能な情報を探索する目的で実施した。

調査の結果, MedDRA の「臨床検査」, 「外科および内科処置」, 「社会環境」の分類に含まれる用語の標準病名マスター用語との一致率に極端に低く, また標準病名の「傷病及び死因の外因」, 「損傷, 中毒およびその他の外因の影響」, 「健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの利用」に含まれる用語の一致率が低かった。これらの分類については両用語集に含まれる用語の差異があることが示された。

また, 現時点では両用語集とも今回の調査で使用したバージョンより新しい版が提供されているので, 最新版での調査結果の更新が必要である。また, 今回のマッチ結果調査以外に特定の切り出し用語を用いた「部分一致」を機械的に行った。その結果は標準病名側からは 80%, MedDRA 側からは 50%とかなり高い一致率が得られた。これは今後マニュアルでマッピング作業を行う際には大いに参考になると考えられた。

このテーマについては, 今後, 以下を継続して検討していく予定である。

- ① MedDRA と標準病名の各用語間のマッピング
- ② マッピングテーブルの将来的な利用方法
- ③ マッピング作業から両用語集のメンテナンス作業への提言

## F. 研究発表

### 2. 講演

表1 標準病名マスターからMedDRAへのリンク

ICD	大分類	分類/用語数			完全一致結果				全条件でのマッチ結果				
		基本病名数	全索引語数	基本病名=PT	全索引=PT	全索引=全LLT	全索引を基本病名に換算	基本病名カパー率	基本病名=PT	全索引=PT	全索引=全LLT	全索引を基本病名に換算	基本病名カパー率
A00-B99	感染症および寄生虫症	1571	2856	212	254	487	438	27.9%	323	452	840	602	38.3%
C00-D48	新生物	1503	3268	116	151	389	335	22.3%	236	360	987	587	39.1%
D50-D89	血液および造血器の疾患ならびに免疫機構の障害	431	854	62	84	167	136	31.6%	98	160	297	187	43.4%
E00-E90	内分泌、栄養および代謝疾患	877	1671	125	162	323	280	31.9%	200	299	537	369	42.1%
F00-F99	精神および行動の障害	715	1479	62	94	252	200	28.0%	86	154	406	250	35.0%
G00-G99	神経系の疾患	741	1664	106	147	263	227	30.6%	159	251	441	295	39.8%
H00-H59	眼および付属器の疾患	1081	1701	144	180	377	348	32.2%	194	264	552	435	40.2%
H60-H95	耳および乳様突起の疾患	276	479	23	33	94	77	27.9%	35	57	141	96	34.8%
I00-I99	循環器系の疾患	808	1565	140	179	376	339	42.0%	187	304	593	399	49.4%
J00-J99	呼吸器系の疾患	603	990	78	99	232	209	34.7%	105	143	306	239	39.6%
K00-K93	消化器系の疾患	1363	2500	181	265	473	404	29.6%	242	375	674	466	34.2%
L00-L99	皮膚および皮下組織の疾患	685	1195	92	122	285	257	37.5%	127	186	415	294	42.9%
M00-M49	筋骨格系および結合組織の疾患	1220	2515	90	119	298	254	20.8%	131	193	466	321	26.3%
N00-N99	尿路性器系の疾患	759	1349	154	199	344	308	40.6%	199	304	509	353	46.5%
O00-O99	妊娠、分娩および産褥	523	737	45	59	110	98	18.7%	64	87	149	121	23.1%
P00-P96	周産期に発生した病態	329	476	38	52	76	69	21.0%	56	74	104	91	27.7%
Q00-Q99	先天奇形、変形および染色体異常	1334	2394	133	192	297	274	20.5%	205	312	485	351	26.3%
R00-R99	症状、徴候および異常臨床所見・異常検査所見で他の外因の影響	1147	1623	187	220	458	421	36.7%	234	310	635	492	42.9%
S00-T98	損傷、中毒およびその他の外因の影響	3285	5604	158	187	421	398	12.1%	204	280	704	569	17.3%
V01-Y98	傷病および死亡の外因	12	12			1	1	8.3%			1	1	8.3%
Z00-Z99	健康状態に影響をおよぼす要因および保健サービスの利用	91	133	6	6	11	10	11.0%	8	9	16	14	15.4%
	合計	19354	35065	2152	2804	5734	5083	26.3%	3093	4574	9258	6532	33.8%



表2 MedDRAから標準病名マスターへのリンク

国際合 意順	分類/用語数		完全一致結果					全条件でのマッチ結果						
	SOC日本語		PT数	全LLT数	PT=基本病名	全LLT=基本病名	全LLT=全素引語	全LLTをPTに換算	PTカパー率	PT=基本病名	全LLT=基本病名	全LLT=全素引語	全LLTをPTに換算	PTカパー率
1	感染症および寄生虫症	M01	1432	3752	296	580	784	552	38.5%	466	849	1171	719	50.2%
2	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	M02	1632	5275	112	281	397	290	17.8%	286	544	884	469	28.7%
3	血液およびリンパ系障害	M03	210	470	58	100	131	91	43.3%	72	135	178	103	49.0%
4	免疫系障害	M04	109	289	19	32	40	30	27.5%	26	45	67	38	34.9%
5	内分泌障害	M05	129	301	35	67	98	66	51.2%	41	85	135	77	59.7%
6	代謝および栄養障害	M06	219	469	54	95	120	89	40.6%	85	147	191	120	54.8%
7	精神障害	M07	417	1371	65	138	230	154	36.9%	89	200	337	179	42.9%
8	神経系障害	M08	645	1866	164	327	466	312	48.4%	220	437	654	373	57.8%
9	眼障害	M09	441	1269	136	260	333	213	48.3%	176	359	462	250	56.7%
10	耳および迷路障害	M10	72	239	17	36	56	35	48.6%	21	51	82	41	56.9%
11	心臓障害	M11	249	719	66	135	171	112	45.0%	85	184	249	131	52.6%
12	血管障害	M12	221	646	34	83	108	73	33.0%	55	123	169	89	40.3%
13	呼吸器、胸部および縦隔障害	M13	375	773	98	169	215	166	44.3%	118	209	276	179	47.7%
14	胃腸障害	M14	670	1741	170	296	413	306	45.7%	217	395	577	347	51.8%
15	肝胆道系障害	M15	141	339	35	60	100	74	52.5%	48	80	142	80	56.7%
16	皮膚および皮下組織障害	M16	373	1174	100	210	300	179	48.0%	123	285	408	202	54.2%
17	筋骨格系および結合組織障害	M17	335	1241	88	201	284	163	48.7%	125	279	395	194	57.9%
18	腎および尿路障害	M18	277	629	90	126	178	141	50.9%	107	161	238	158	57.0%
19	妊娠、産褥および周産期の状態	M19	191	642	43	78	106	73	38.2%	61	101	134	85	44.5%
20	生殖系および乳房障害	M20	359	851	80	149	198	154	42.9%	113	201	270	175	48.7%
21	先天性、家族性および遺伝性障害	M21	890	1647	186	296	434	350	39.3%	263	415	612	456	51.2%
22	全身障害および投与局所状態	M22	381	866	25	60	76	42	11.0%	36	89	119	54	14.2%
23	臨床検査	M23	4124	7939	20	43	59	50	1.2%	41	90	123	88	2.1%
24	傷害、中毒および処置合併症	M24	639	2741	148	315	406	226	35.4%	192	445	600	292	45.7%
25	外科および内科処置	M25	1562	2532	7	11	15	12	0.8%	9	13	19	15	1.0%
26	社会環境	M26	244	555	6	12	16	12	4.9%	7	16	20	13	5.3%
	合計		16337	40336	2152	4160	5734	3965	24.3%	3082	5938	8512	4927	30.2%

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）  
分担研究報告書

安全性情報が発生または活用される現場における問題点とその対応について

分担研究者 小出大介 東京大学 特任助教授

研究要旨 医薬品の安全性報告の正確且つ迅速な伝達を可能とするため、日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）で個別症例安全性報告のガイドラインが 1997 年発表されている。これに従い国内の製薬企業から国への安全性報告が 2003 年 10 月から電子的に行われることとなった。しかしガイドライン自体が古くなったこともあり、解釈上の曖昧性の排除や現在の科学技術の進歩に対応した見直し作業を開始した。本年度はまず現場からの質問や意見を集め、それに対する回答を日米 EU の専門家とともにに行い、まとめる(Q&A)とともに、今後の新規課題についても検討した。

2003 年 6 月に国内及び海外の ICH の Web サイトに質問を受け付ける旨を電子メールアドレスとともに掲示し、10 月末までに送られた質問及び意見は 37 件、重複や対象外のものを除くと 22 件であった。内容的には既にガイドラインに記載されていることも多く、改めてガイドライン上の説明を明記する形で対応したものも多いが、紙から電子報告に変更した場合や企業が合併した場合のユニーク ID の取り扱い、臨床試験における有害事象報告の機密性と安全確保の両立の課題、医薬品使用歴と併用薬の定義など現実的で興味深い質問も寄せられた。また「胎児又は早期自然流産」の報告に関してはこれまで親のみの報告としてきたが、よりの確で詳細な情報把握のため、子/胎児報告も併せて行い、親子報告とすることを提案することになった。

専門家集団での討議により、新規課題として項目の追加に関すること 6 件、データ構造の変更に関すること 4 件、その他 2 件あげられたが、内容的には既に Q&A で取り上げられた事項が殆どであった。しかしその対応にはガイドラインの変更のみならず、DTD やデータベース構造の変更を要することもあり、今後費用対効果を踏まえて対応を検討する必要があると思われた。

## A. 研究目的

医療の安全管理は医療の質や信頼にもかかわる重要な問題とされている。中でも医薬品に関連した医療事故も多く、薬は逆から読むと「リスク」となり両刃の剣といわれるように、有効性と危険性を併せ持っている。

国内では医薬品の副作用を国へ報告する制度があり、年間 2 万件の報告を超える。この国内の医薬品安全性情報を迅速かつ正確にやり取りするため、製薬企業から厚生労働省への医薬品に関する個別症例安全性報告は、2003 年 10 月 27 日から電子的に伝達されることが開始された。この安全性報告は、日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）の個別症例安全性報告の項目に関する E2B の専門家会議(EWG)のガイドラインと、電子的伝送の仕様を決める EWG である M2 の勧告に依拠している。この個別症例安全性報告(ICSR)の項目は 200 以上あり、また運用上の詳細が明確ではない点や、ガイドラインが 1997 年に発表され、科学技術の進歩を反映した見直しも必要であることがこれまでも指摘され、ICH においても 2003 年 2 月に導入専門家グループ(IWG)が活動を開始し、

さらに同年 11 月に大阪で開かれた ICH 6 から EWG としての活動を再開している。この活動においては、現場サイドからの質問を電子メールで受け取り、この専門家委員会で討議して回答を作成する作業を行っている。

一方医療機関においては、2003 年 7 月 30 日に改正薬事法の一部が施行され、その中で医療機関からの医薬品などに関わる安全性報告は原則義務化された。前述の製薬企業から国への安全性報告においても、情報が発生する医療機関において、適切に情報が把握されていなければ、決して十分な情報が国へは伝えられず、さらにはその情報をもとに医療現場へのフィードバックも不十分な情報となってしまう。現状においてオーダリングシステムや電子カルテシステムといった病院情報システムを導入する医療機関も増えており、安全性情報が発生する医療機関における情報から電子的に扱うことにより、正確で迅速な伝達が行えることが期待される。しかしながら、この分野の標準化はまだ十分に整備されておらず、問題も多いことが予想される。

そこで本研究では、医薬品の安全性情報が発生する現場からの質問や現状における問題点を整理し、その対策を回答という形でまとめるとともに、今後さらに国内の医療現場を踏まえて問題となる点について検討した。なおこの研究における現場とは、医療機関や製薬企業のみならず、それらのシステムを作成するベンダーも含めている。

## B. 研究方法

### 1 現場からの意見の収集

2003年2月のICH代表者及び専門家会議においてICH-E2BM IWGが設立され、ICH-E2Bガイドライン及び関連するM2仕様書について日米EU3極における統一を図る目的で、2003年6月に国内では医薬品情報提供ホームページ(www.pharmasys.gr.jp)で質問を受け付けるアドレス(iche2b@mhlw.go.jp)を説明文とともに掲載した。また海外においても同様に、ICHの公式ホームページ(www.ich.org)に質問を受け付けるアドレス(question-to-E2BM-guideline@ich.org)を掲載した。そこで寄せられた質問を統合してまとめることにした。

### 2 国内外の規制当局及び製薬企業との意見交換

上記の寄せられた質問・意見をもとに規制当局である厚生労働省と、製薬企業のICHのE2BMのメンバーとメールを中心に協議して、回答案を検討することとした。国際的にはICH E2BMのメンバーと2回の対面会議及び月1回の頻度の電話会議においてB.1で寄せられた質問・意見に対する回答案を検討した。この回答案の作成にはこれまでのICHのプロセスに準拠して、Step4としてICH代表者会議に提出して諮ることとした。

さらに質問事項として寄せられるもの以外にも、上記国内外の専門家内の審議によって、現状での新規課題と思われる点については、ヒアリングにより意見をまとめた。

## C. 研究結果

### 1 現場からの質問・意見について

現場からの質問・意見としては、2003年10月末までに37件寄せられた。重複する質問や対象外と思われる質問を除くと計22件であった。そして国内外の専門家による討議により回答が以下のように作られた。なお表記の方法として意見は、「Q番号(E2BMIWG管理番号)」で、回答は「A番号」としている。

Q1(E2BMIWG0001)：同一のICSRについて二回以上提出が行われる場合、報告の重複を避けるための関連づけは、どのようにしたらよいか？また現在の紙のフォームに、世界的に固有の症例識別

子の完全なICHフォーマットを記載するにはどうしたらよいか？

A1：項目A.1.0.1の定義に従い、世界的に固有の症例識別子のICHフォーマット(国コード-企業名又は規制当局名-報告書番号)を必ず使用し、必要に応じて項目A.1.10.1又はA.1.10.2にコピーする。過去に二団体が異なる識別子を用いてICSRの提出・交換を行っている場合、あるいは異なる識別子で同時に提出・交換を行っている場合は、重複していることを確認できるようにA.1.11の定義に従い、その他の識別子を項目A.1.11.2に記録し、組織名を項目A.1.11.1に記入する。本勧告はDTDバージョン2.0とDTDバージョン2.1に適用する。さらに世界的に固有の症例識別子のICHフォーマットが紙のフォームに記載できない場合は、報告書番号のみ(国コードや企業名又は規制当局名は含まず)の使用が、推奨される。

Q2(E2BMIWG0002)：MedDRAの階層を1つしか選択できない項目には、PTとLLTのどちらを使うべきか？

A2：ICH-E2BM項目B.1.7.1a, B.1.8f, B.1.8g, B.1.9.2, B.1.9.4, B.1.10.7.1a, B.1.10.8f, B.1.10.8g, B.4.k.11, B.4.k.17.2, B.4.k.18.1及びB.5.3に関しては、次を使用すること。EU規制当局に対して：LLT, FDA(米国食品医薬品局)に対して：PT, 厚生労働省に対して：PT

Q3(E2BMIWG0004)：B.4.k.7の現在の定義では、ハーモナイズされた用語が利用できるようになるまでは自由記載とするように求められている。医薬品剤型に関してハーモナイズされた用語はあるか？

A3：現在医薬品剤型に関してハーモナイズされた用語はない。用語がICHで合意され、利用可能になるまで、以下を使用すること。

EU規制当局に対して：欧州薬局方に記載されている標準リスト, FDAに対して：自由記載, 厚生労働省に対して：厚生労働省が定めた投与剤型入力一覧。

Q4(E2BMIWG0005)：製品毎の登録情報やその他の規制管理情報を一回の伝送で複数の受信者に送るにはどうしたらよいか？

A4：一回の伝送で、ICSRの管理情報をICH三極の複数の受信者に送ることは、現在できない。様々な規制当局がE2BMを実装するために開発やパイロットプログラムの運営を行ってきた。ファックス・カバー・シートや規制当局の現行の紙様式による報告のようなより詳細な登録関連の情報を収集する必要性が明白になってきた。その結果、各ICSRに付随する追加情報を伝送するために、地域固有の手引き書が導入されてきた。

EU 規制当局に対して: E2B 項目 B.4.k.4 を参照。  
FDA に対して: 項目 B.4.k.4.1 では適切なフォーマット中に NDA, BLA 又は STN 番号を記載する。  
厚生労働省に対して: 関連通知等に詳しく記載されているように, 各 ICSR に対応する J ファイルを添付する。

Q5(E2BMIWG007): ICSR を伝送する際にはどの言語を使用したらいいか?

A5: EU 規制当局に対して: ICSR は通常英語で受け付ける。しかし, 症例の記述情報を当該国の公用語に翻訳するようという要請をする国もある。FDA に対して: 英語, 厚生労働省に対して: 日本語。

Q6(E2BMIWG0008): 現行の E2BM フォーマットにおいて, 因果関係や科学的評価をアルゴリズム表記又は文章表記のどちらかで報告するにはどうしたらよいか?

A6: E2BM の現在の構造には, 項目 B.4.k.18.1-4 が含まれており, 送信者が各薬剤 - 事象の組み合わせに関してこうした評価を記入できるようになっている。さらに, 項目 B.5.4 を使って, 送信者の立場や評価をさらに詳しく記述することができる。治験依頼者による評価を必要とするかどうかは, 緊急報告や定期報告に関するその国の規制要件によって決められている。

Q7(E2BMIWG0009): 規制当局から ICSR が第一次情報源に関する情報が最小限, あるいはまったく無い状態で送られてきた場合, 第一情報源と報告者資格を確認するにはどうしたらよいか?

A7: 第一次情報源に関して全く情報が無い場合は, 項目 A.2.1 に規制当局を第一次情報源として入力する。項目 A.2.1.4 「資格」は, コード 3 (その他の医療専門家) とする。さらに, 適切な場合は, 項目 A.1.4 「報告の種類」はコード 4 (送信者に情報が得られず (不明)) とする。

Q8(E2BMIWG0010): E2BM フォーマットで EU 規制当局及び厚生労働省に報告する臨床試験の試験名, 試験番号, 患者及び薬剤を確認するにはどうしたらよいか?

A8: 項目 A.2.3.3 の「試験の種類」のコード・リストは大変に少ないので, 試験の種類は試験名の項でさらに明確に説明すること。試験に関するより明確な 100 文字を超える記述の場合は, 症例の記述情報の欄に正式な試験名を記入すること。さらに規制当局試験番号 (例えば EUDRACT 番号) の提出を求める規制当局もある。このような場合には, 項目 A.2.3.1 における試験名は EUDRACT 番号と「試験名」を連結させること (EUDRACT 番号 - 試験名)。項目 A.2.3.2 の「試験番号」は治験依

頼者の試験番号とすること。臨床試験での患者の識別は項目 B.1.1.1d 「患者識別番号」で伝送することができる。施設 - 患者や無作為ナンバーのような情報源データベースから得られる複数の情報は, 確実に一人の患者が識別できるように, 連結させてこの項目に入れておかなければならないことに注意すること。被疑薬を記述した通常項目 B.4.k.2.1 及び B.4.k.2.2 によって被験薬の識別が可能である。治験薬識別番号を項目 B.4.k.4 に入力できる国もある。E2BM の現行バージョンは, 非盲検の情報と盲検の情報の違いを考慮に入れたものである。

Q9(E2BMIWG0011): 一種類の薬剤に対して, 一種類以上の剤形, 用量, ロット番号及び使用理由が記述されている症例がある。この情報を電子的伝送で報告するにはどうしたらよいか?

A9: 医薬品情報に関する項目 B.4 は繰り返し可能ブロックである。もし一種類の薬剤に対して複数の剤形, 用量, あるいは使用理由がある場合は, 全情報を記入するためにすべての項目を繰り返して記入すること。ロット番号について, ガイドラインでは同一項目の B.4.k.3 において複数のバッチ/ロット番号の入力を認めている。しかし, B.4.医薬品情報を繰り返すことが望ましい。

Q10(E2BMIWG0013): 項目 B.1.2.1 「患者の生年月日」では年, 月, 日を含む完全な日付を用いた記入方法が規定されている。もし報告された日付が不完全な場合, 生年月日はどのように報告すべきか?

A11: 報告された生年月日が不完全な場合は, ガイドラインに記載されているように, 項目 B.1.2.2 「副作用/有害事象発現時の年齢」を使用すること。あるいは, 患者の年齢を記載するために, 項目 1.2.3 「患者の年齢群 (報告者による)」を使用することもできる。

Q12(E2BMIWG0015): ICHE2B(M)ガイドラインに記載された親子報告の概念は, 胎児あるいは未出生児にも適用されるか?

A12: 胎児あるいは未出生児に影響を及ぼしたという報告はすべて, 親子報告として記録し, E2B(M)の適切な項目に記入する。

Q13(E2BMIWG0017): E2B(M)メッセージのどこに患者の薬物アレルギー歴を報告するか? 例えば, 報告者が患者にはアスピリンに対するアレルギーがあると記載している。患者が以前に治療のためにこの薬物を服用して, アレルギー反応をおこしたかどうか, またはこの知見がパッチテストから得られたものであるかは, 報告書に書かれていない。また, 薬物アレルギー歴の報告は主観的で,