

様式A (4)

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

平成 17 年 4 月 1 日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

フリガナ カイハラ シゲコト
氏 名 開原 成允
(所属機関 財団法人医療情報システム開発センター)

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 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 (H16-医薬-053)

国庫補助金精算所要額 : 金 9,390,000 円也

1. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書概要版及びこれを入力したフロッピーディスク (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添3のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添4のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添5のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添6のとおり)

別添 1

研究費の名称=厚生労働科学研究費補助金

研究事業名=医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

研究課題名=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

国庫補助金精算所要額 (円)=9,390,000

研究期間 (西暦)=2003-2005

研究年度 (西暦)=2004

主任研究者名 (所属施設名)=開原成允(財団法人医療情報システム開発センター)

分担研究者名 (所属施設名)= 櫻井靖郎(財団法人日本公定書協会)、佐藤恵(財団法人医療情報システム開発センター)、小出大介(東京大学大学院)、古川裕之(金沢大学医学部附属病院)、熊本一朗(鹿児島大学大学院)、岡田美保子(川崎医療福祉大学)

研究目的=国内では 2003 年 10 月より、ICH の様式に準拠して、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が始まっている。近年、医療における情報が進展し、病院情報システムの導入が進んでいるが、医療機関には ICH 安全性報告の様式はまだ導入されていない。本研究では、医療機関、製薬企業、行政の間で安全性情報の共通化を促進し、より効果的な利用をはかるため、以下の研究を実施する。

医薬品安全性情報の効果的な利用をはかる上で用語の標準化の問題がある。製薬企業、医療機関、行政等にわたるスムーズな情報の流れを実現するため、本研究では MedDRA と標準病名マスターとの連携の可能性を検討する。今年度は、昨年度の調査結果を踏まえ、具体的なマッピングテーブルをユーザヘテストユースとして提供する。

もう一つの柱として、医療機関における安全性報告の電子化・電子的伝達の問題に取り組んでいる。まず基本的な枠組みとして、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク研究センター)を基盤とした病院からの安全性情報の電子伝達について検討する。次に製薬企業から病院への安全性情報の提供の方法について検討し、日本製薬工業協会との共同により ICH の SGML 形式安全性報告から MS·Access 形式データへの変換について検討する。また病院情報システムが稼動する診療施設において、蓄積された患者基本情報や診療情報を安全性報告が必要になった時に有効に活用するための問題点を検討する。最後に、特に小規模医療施設等における安全性報告の電子化を支援するため、SGML ファイルのデータベース登録や、各種検索機能を有するソフトウェアツールを開発する。

研究方法=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について、検討するため、それぞれの同意語・同義語をグループとし、MedDRA の基本語(PT)と標準病名

別添 1

マスターの病名表記 (LT) で代表されるグループの概念の間で、マッピングテーブルを開発する。また維持管理方法についても提案する。次に、UMIN を基盤とした医療機関からの症例安全性情報の導出システムを開発するため、UMIN の代表者および薬剤疫学の専門家を交えた国内のワーキンググループを組織し、研究開発に取り組む。製薬企業と病院の間の情報伝達については、安全性情報の医療機関への電子的伝達に関する調査を行う。また分担研究者が所属する金沢大学病院における安全性情報データベースを用いて、報告医師、製薬企業、同院の治験責任医師の因果関係評価について比較・分析を行う。さらに、病院情報システムの稼働する診療施設における安全性報告のあり方については、分担研究者が所属する鹿児島大学病院のシステムを例に、蓄積している患者基本情報、診療情報を列挙し、それらの情報が、医薬品安全性情報報告書の記載項目と一致して有効に活用できるかを調査する。また病院における薬剤データウェアハウスの活用について検討する。最後に、特に小規模診療施設の支援を目的として、標準的ブラウザを有するパソコンがあれば稼働するソフトウェアツールを開発する。ここでは ICH による安全性報告 SGML DTD と厚生労働省が無償配布している SGML ファイル作成ツールを利用する。

結果と考察

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

本研究には MedDRA/J のバージョン 7.1、標準病名マスターは ver2.31 を使用した。それぞれマッピング対象とする一意の用語を抽出するため昨年度と同様の事前処理を行い、MedDRA/J では 42,904 語 (LLT レベル) を、標準病名マスターでは 31,477 語 (19516 病名表記=19516 概念) を対象として採択した。検証は「標準病名マスターから MedDRA/J へ」の方向で、次の手順で行った。i) 表現の正規化などの必要な事前処理を行う。; ii) 両マスターを構成する階層ごとに一致・不一致を検証する。; iii) ii) までの不一致用語に対し、部分文字列単位的一致・不一致を検証する。; iv) 病名表記に付けられた ICD-10 と MedDRA/J の一部に付けられた ICD9CM の ICD9 部分とを用いてマッピングを行う。WHO が出している ICD-10→ICD9 のトランスレーターを基準とする。; v) 循環器領域については iv) まででマッピング先の無かった 65 件について病名表記の一部に付与可能な学会用語集等からの英語表現と、MedDRA/J の英語表現との一致・不一致を検証する。

標準病名マスターの病名表記から MedDRA/J へのマッピング結果を、ICD-10 の大分類でまとめて検討した。循環器系用語について詳細を調べたところ、病名表記は合計 822 件であり、i) から iv) までの処理ではマッピングできなかった 65 件について精査を加えた結果、マッピングできない用語は 39 件となった。『標準病名マスターから MedDRA/J へ』の最終マッピング率は約 95% に達し、実利用を試行するに十分可能なレベルである。

② 安全性情報が発生または活用される現場における検討

ICH 安全性報告ガイドラインに関する Q&A については、2004 年 11 月末までに 55 件の質問が寄せられ、重複や対象外を除くと計 34 件であった。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現れている。

また医療機関から安全性情報を電子的に導出するシステムを UMIN で構築する検討を開始した。データ項目としては、紙ベースの「医薬品安全性情報報告書」に準じた形とす

別添 1

る。個別症例安全性報告書の属性一覧表に極力あわせる。患者の個人情報収集を最低限とし、必要入力データは、送信者、患者を特徴づける最低限の情報、副作用等の異常所見、被疑薬である。利用者区分と管理者区分を設け、安全性情報の報告の責任は、原則として各医療従事者にある。データに関してはオンラインチェックおよび目視的データチェックを行う、データステータスについては、入力中は一時保存を可能とし、更新・修正の Log を残す、送信は SGML 形式を基本とし、PDF も可能とすることとした。情報を共有し蓄積することにより、第三者的に医薬品の安全性を検討するメカニズムを構築できることの意義は大きい。

③ 病院における薬剤部門の観点からの検討

電子的伝達に関する製薬企業に対する調査では(対象 46 社、回答率 100%)、医療機関への電子的伝達に対する意欲は「大変良い」と「どちらかというが良い」を合わせて 65%であった。SGML 形式での医療機関への伝達は「可能である」、「検討の余地あり」が 90%を超え、医療機関への電子的伝達に関して肯定的な意見をもった製薬企業が多かった。また、2003 年 9 月～2004 年 8 月の 1 年間における製薬企業から金沢大学医学部附属病院への安全性情報 8804 症例について、因果関係評価に関する検討を行った。市販後臨床試験を含む治験は 1374 症例 (16%)、市販後は 6776 症例 (77%)、その他文献報告等は 654 症例 (7%)、海外からの報告は 6273 症例 (71%) であった。予測性に関しては、未知事象を含む症例は 3870 症例 (44%)、既知事象を含む症例は 4927 症例 (56%) であった。報告医師と製薬企業とも因果関係を「あり」又は「なし」と評価した症例は全体の約 13%で、「疑いあり」又は「評価不能」が 86%以上を占めた。製薬企業が「評価不能」とする症例は全症例の 24%で、報告医師の 34%と比べ少なかった。両者の評価が異なる症例は全体の 41%で、報告医師が「あり」とした 464 症例に対し、製薬企業の 87%は異なる評価を行い、うち 68%は「否定できない」とした。逆に製薬企業が「あり」とした 100 症例に対し、報告医師は 38%が異なる評価を行い、うち 63%は「否定できない」と評価した。

④ 病院情報システムが稼動する診療施設における安全性報告のあり方

現在使用されている医薬品安全性情報報告書の記入項目のうち、患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢、身長、体重、妊娠の有無、原疾患・合併症、既往歴、過去の副作用歴、その他突起すべき事項(飲酒、喫煙、アレルギー)、被疑薬、その他使用医薬品、検査値の項目は、病院情報システムに蓄積されている情報である。具体的には、患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢は患者基本情報のシステムに、身長、体重、妊娠の有無、その他突起すべき事項(飲酒、喫煙、アレルギー)は看護システムならびに DPC オーダシステムに、原疾患・合併症、既往歴は病名登録システムならびに DPC オーダシステムに、過去の副作用歴は薬剤部システムに、被疑薬、その他使用医薬品は処方オーダシステム、注射オーダシステム、薬歴システムに、検査値は検査オーダシステムに蓄積されている。これらの病院情報システム間の各システムの情報を有機的に連携して有効に活用するには、患者 ID によるリンケージした情報の収集と表示機能が必要である。また臨床医が診療現場のシステムを利用し、安全性報告を行うには臨床医側の安全性報告の必要性に対する理解と共に、臨床医に対する情報のフィードバックが重要である。

また、薬剤併用による副作用報告がすみやかに医薬品添付文書で禁忌情報となった事例をもとに薬剤データウェアハウスシステムを活用し新しく禁忌となった薬剤の併用状況を

別添 1

即時に調査し、処方医への個別的な警告を行うシステム化を検討したところ、妥当性が確認できた。

⑤ 診療施設における電子安全性報告の蓄積と利用支援

特に小規模診療施設における安全性報告の利用支援のため、システムを開発した。実装した基本機能は、i) SGML ファイルのデータベース化、ii) データベースから SGML ファイルの生成、iii) Web ブラウザによる閲覧・検索機能である。構築にあたっては診療施設の情報技術基盤に関わりなく適用できるように、Web ブラウザが備わった標準的なパソコンがあれば稼動することを条件とした。本システムにより医薬品安全性報告の作成と閲覧が可能となり、施設内の端末からの操作で容易に安全性情報を共有することが可能となった。施設内で発生した安全性情報のみならず、企業や他の医療機関等から電子的に伝達される安全性報告についても ICH 安全性報告の形式であればデータベース化が可能である。今後、SGML ファイルの読み込みの際し、データの相互関係を考慮した入力項目の妥当性をチェックする機能と、MedDRA の利用支援機能の開発を予定している。

結論=標準病名マスターから MedDRA/J へのマッピングテーブルの検討を行い、標準病名のリードタームの約 88%を MedDRA/J に変換する、一定以上の品質を持つマッピングテーブルを作成した。また、医療機関からの医療安全性報告の電子化・電子伝達のため、UMIN を基盤とするシステム開発を開始した。基本的には現行の報告内容を電子的に反映するに留めて、報告者の利用促進をはかる。製薬企業と医療機関の間の情報伝達について調査を行ったところ、医療機関への電子的伝達を肯定的にとらえた製薬企業が多かった。また製薬協との共同で SGML 形式安全性報告変換システムを構築した。現在、医療機関の希望が ICH に反映されていないが、規制当局、製薬企業に医療機関を加えた 3 者の調和が必要な時期にきていると考える。さらに、病院情報システムが稼動している診療施設においては、多くの蓄積情報が安全性報告に再利用でき、安全性報告のためのシステム化が期待される。また臨床の処方医への個別的な情報のフィードバックが重要であり、薬剤データウェアハウスの活用の有効性が示された。最後に、特に小規模診療施設の支援のため安全性報告の蓄積、検索を可能にするソフトウェアツールを開発した。本ツールはブラウザを備えた標準的なパソコンがあれば稼動し、院内における安全性情報の活用が期待される。

厚生労働科学研究費補助金

医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 開原 成允

平成 17 (2005) 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 研究協力者： 武隈良治 田代朋子	----- 10
2. 安全性情報が発生または活用される現場における検討 分担研究者 小出大介	----- 43
3. 病院における薬剤部門の観点からの検討 - 医療機関と製薬企業間の安全性情報の電子的伝達における標準化 - 分担研究者： 古川 裕之	----- 54
4. 病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方 分担研究者： 熊本 一郎	----- 61
5. 医療情報の電子化に伴う電子記録の基準に関する国際的動向に関する調査研究 分担研究者： 岡田美保子 研究協力者： 河本晃宏	----- 67
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 71
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
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

研究要旨 国内では、2003年10月より製薬企業から厚生労働省への電子的な医薬品副作用報告（安全性報告）の提出が行われている。安全性報告は、日米 EU 医薬品規制調和会議（ICH）で策定された様式に準拠している。ICHの様式は医療機関には、まだ導入がなされていないことから、本研究は、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を目的として実施するものである。標準化の課題として、まず用語がある。ICHではMedDRAが開発されており、国内では標準病名マスターがある。本研究では、製薬企業、医療機関、行政等におわたるスムーズな情報の流れを実現するため、本研究では、MedDRAと標準病名マスターとの連携の可能性を検討し、その維持管理に関する提言を行うこととした。本年度は、両マスターの連携について詳細な解析を行い、具体的なマッピングテーブルをユーザヘテストユースとして提供可能にすることを目的とする。

また、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。まず医療機関からの安全性報告の電子化・伝達について、UMIN（大学病院医療情報ネットワーク研究センター）を基盤とした安全性報告の形態について検討することとした。また病院における安全性情報については、製薬企業と病院間の情報伝達の課題がある。この点については各種のアンケート調査やシステム開発を通じて研究を実施した。さらに病院情報システムが稼働している診療施設では、患者基本情報、診療情報などが日常診療を通して大量に電子化され蓄積されている。そこで、蓄積されている患者基本情報や診療情報を、安全性報告が必要になった時に有効に活用し、迅速かつ正確な安全性報告を遂行するための問題点を検討し、安全性報告を効率的に診療現場から行うための方法論を検討することとした。最後に、特に小規模医療施設等における医薬品安全性報告の蓄積、管理、利用の支援を目的として、ソフトウェアシステムを開発した。

A. 研究目的

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が開始した。安全性報告のデータ項目と電子的様式は、日米EU医薬品規制調和会議(ICH)で策定されたガイドラインに準拠している。近年、医療機関においても情報システムが導入され、診療記録の電子化が進みつつあるが、ICHに準拠した安全性報告の様式はまだ導入されていない。本研究では、医療機関、製薬企業、行政の間で安全性情報の共通化を促進し、より効果的な利用をはかるため、以下の研究を実施することとした。

医薬品安全性情報の効果的な利用をはかる上で、第一に用語の標準化の問題がある。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ICD-10対応電子カルテ用標準病名マスター(以下「標準病名マ

スター」)がある。製薬企業、医療機関、行政等におわたるスムーズな情報の流れを実現するため、本研究では、MedDRAと標準病名マスターとの連携の可能性を検討し、その維持管理に関する提言を行うこととした。初年度である昨年度は、準備作業として、両マスター双方向からのマッピングを試行し、両マスターの相違点についての把握を行った。今年度は、昨年度の調査結果を踏まえ、両マスターの連携についてより詳細な解析を行い、具体的なマッピングテーブルをユーザヘテストユースとして提供可能にすることを目的とする。

次に、医薬品安全性報告のICHガイドラインは、1997年に最初に発表されているが、科学の進歩や社会情勢の変化から、再度、見直しの作業が2003年からなされている。見直し作業の終了は2006年頃と見込まれ、昨年ガイドラインに対するQ&Aがまとめられている。ここでは、ガイドライ

ンの動向を把握するため、本年度終了を迎えることとなっている Q&A について、報告する。

次に、本研究におけるもう一つの柱として、医療機関からの安全性報告の電子化・伝達の問題がある。医療機関では、2003 年 7 月 30 日の改正薬事法の一部施行に伴い、医薬品などに関わる安全性報告は原則義務化された。オーダエントリシステムや電子カルテシステム等の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期待される。

病院からの安全性情報の電子伝達をテーマとして、本研究では UMIN (University hospital Medical Information Network: 大学病院医療情報ネットワーク研究センター) を基盤とした安全性報告の形態について検討することとした。基本的には現行の紙の内容を電子的に反映するに留め、まず利用してもらうことを促進することとした。

また、病院における安全性情報については、製薬企業と病院間の情報伝達の課題がある。分担研究者が所属する金沢大学医学部附属病院では、1997 年 4 月より製薬企業から医療機関への安全性情報伝達の効率化のための取り組みを行ってきた。製薬企業から Excel 形式データによる情報を受けることにより医療機関では膨大な安全性情報のうち、必要な情報の選択と抽出が容易になり、IRB 審議が効率的に行われるようになった。しかし製薬企業は、2003 年 10 月以降、総合機構への SGML 形式による報告が義務付けられた。そこで、日本製薬工業協会医薬電子標準(Electronic Standard for Medical Information)研究会(以下、製薬協 ESMI 研)と共同で、総合機構に報告する E2B/M2 様式の SGML 形式安全性報告から、医療機関で簡単に情報の管理・選択・抽出が可能な MS-Access 形式データへの変換について検討を行うこととした。

さらに、病院においてはすでに情報化が進みつつある。病院情報システムが稼動している診療施設では、患者基本情報、診療情報などが日常診療を通して大量に電子化され蓄積されている。本研究では、蓄積されている患者基本情報や診療情報を、安全性報告が必要になった時に有効に活用し、迅速かつ正確な安全性報告を遂行するための問題点を検討し、安全性報告を効率的に診療現場から行うための方法論を検討することとした。また、あわせて蓄積されている安全性報告の診療現場へのフィードバックの方法や活用を検討し、病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方とシステム化について検討を加える。

最後に、安全性報告の作成にはソフトウェアが必須であり、副作用報告は蓄積して利用できることが求められる。近年、ICH 標準に準拠したソフトウェアが製品化されているが、一般にはサーバ・クライアント形式で、製薬企業における各種医薬品情報の管理を支援するものであり、機能面でも価格面でも医療施設には必ずしも適していない。特に小規模病院、診療所では、IT 基盤は多様であり、ある程度の環境を前提とすることは難しい。そこで小規模医療施設等でも容易に利用できるような標準的なパソコンがあれば稼動することを条件として、医薬品安全性報告の蓄積、管理、利用を支援するソフトウェアシステムを開発した。同システムは SGML ファイルの解析、Access データベースへの登録、各種検索機能を実現している。医療機関における副作用報告の作成と二次利用の促進に貢献することが期待される。

B. 研究方法

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

MedDRA と標準病名マスターのいずれも、階層を持つことから、どの階層間でどのようなマッピングを行うかを決定する必要がある。本研究では、それぞれの同意語・同義語をグループとし、MedDRA の基本語(PT)と標準病名マスターの病名表記(LT)で代表されるグループの概念の間で、マッピングテーブルを開発することにより、実質的なデータ変換が可能になると考え、この方向で、検討を進めることとした。

また両用語集とも維持管理体制が確立しており、定期的な更新が行われている。このため、マッピングテーブルの開発のみでは不十分であることから、維持管理方法までも含めて、提案する。

2. 安全性情報が発生または活用される現場における検討

国内では医薬品情報提供 Web ページ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、また海外においても同様に、ICH の公式 Web ページに質問を受け付けるアドレスを掲載した。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 のメンバーと協議して回答案を検討することとした。

また、UMIN を基盤とした、医療機関からの症例安全性情報の導出システムを開発するため、本研究班メンバーに加えて、UMIN の代表者および薬剤疫学の専門家を交えた国内のワーキン

グループを組織し、研究開発に取り組むこととした。

3. 病院における薬剤部門の観点からの検討

まず、製薬企業を対象に、安全性情報の医療機関への電子的伝達に関する調査を行うこととした。調査項目は、①医療機関への電子的伝達に対する意欲、②SGML形式での医療機関への伝達の可否、③開発業務受託機関（Contract Research Organization：CRO）に委託して治験を行う際の医療機関への伝達方法、④海外の安全性情報報告様式の医療機関への伝達の必要性、等である。調査対象は、外資・内資系企業の2002年度売り上げ上位各12社と、本院で臨床試験（治験・市販後臨床試験）を実施中（2004年8月現在）の製薬企業計46社とした。

また安全性情報データベース中の①報告医師の評価、②製薬企業の評価、③本院の治験責任医師の評価を用い、3者間の因果関係評価について比較・分析を行い、問題点を考察する。

4. 病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方

病院情報システムにおける患者基本情報と診療情報のうち安全性報告に活用できる情報の蓄積状況を調査し、安全性報告の情報を活用する方法論について具体的な検討を行うこととした。

すでに多くの病院で稼動している病院情報システムでは、患者基本情報、診療情報が蓄積してきている。本研究では、分担研究者が所属する鹿児島大学病院の病院情報システムを例に、蓄積している患者基本情報、診療情報を列挙し、それらの情報が、医薬品安全性情報報告書の記載項目と一致して有効に活用できるかを調査し検討する。また近年、病院データウェアハウスと呼ばれる情報系システムの構築が盛んに行われるようになってきている。ここでは鹿児島大学病院において構築し運用を開始している薬剤データウェアハウスを活用して、安全性に問題があることが指摘された薬剤が実際に病院の診療現場でどのように使用されているかをリアルタイムに把握し警告が発せられるかを検討する。

5. 診療施設における電子安全性報告の蓄積と利用支援

診療施設において、電子的安全性報告の普及をはかる上で、ソフトウェアによる支援は必須と考えられる。ここでは、特に小規模診療施設における安全性情報の作成・蓄積、利用支援を

目的としてソフトウェアツールを開発する。方法としては、ICHによる安全性報告SGML DTDと、厚生労働省が無償配布している電子安全性報告ファイル(SGML ファイル)作成ソフトウェアツールを利用し、データベースシステムとしてMicrosoft Accessを用いる。本システムは標準的ブラウザを有するパソコンがあれば、容易に稼動することを条件として開発する。

C. 研究結果

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

昨年度の試行以降、両マスターとも更新を重ねており、本調査にはMedDRA/Jのバージョン7.1（2004年9月版）、標準病名マスターはver2.31（2004年10月版）を使用した。それぞれマッピング対象とする一意の用語を抽出するため昨年度と同様の事前処理を行い、MedDRA/Jでは42,904語（LLTレベル）を、標準病名マスターでは31,477語（19516病名表記=19516概念）を対象として採択した。

検証作業は「標準病名マスターからMedDRA/Jへ」の方向で行った。基本的には以下の①で採択した用語対用語の一致・不一致の検証となる。検証手順の概略は下記のとおりである。

- ① 表現の正規化などの必要な事前処理を行う。
- ② 両マスターを構成する階層ごとに一致・不一致を検証する。
- ③ ②までの不一致用語に対し、部分文字列単位の一致・不一致を検証する。
- ④ 病名表記に付けられたICD-10とMedDRA/Jの一部に付けられたICD9CMのICD9部分とを用いてマッピングを行う。WHOが出しているICD-10→ICD9のトランスレーターを基準とする。
- ⑤ 循環器領域については④まででマッピング先の無かった65件について病名表記の一部に付与可能な学会用語集等からの英語表現と、MedDRA/Jの英語表現との一致・不一致を検証する。

両マスターがそれぞれ独自の構造を持っていることから、工程ごとに、その特徴に十分配慮した作業方針を決定することが重要となった。単純な一致・不一致でも、どの階層を用いているかによって、その信頼性には差異があるため、マッピング対象毎に信頼性の程度（目安）を設定することが必要であると考えられた。

また標準病名マスターの病名表記からMedDRA/Jへのマッピング結果を、ICD-10の大分類ごとにまとめて検討した。循環器系用語については詳細な調査を行ったところ、病名表記は合計822件であり、①から④までの処理ではマッピングできなかった65件について精査を加えた結果、マッピングできなかった用語は39件となった。なお、この39件の中には関連学会などが

ら削除要求の出ている病名表現も含まれていた。

2. 安全性情報が発生または活用される現場における検討

① 現場からの質問・意見

2004年11月末までに55件の質問が寄せられ、重複する質問や対象外と思われる質問を除くと計34件であった。以下に、国内外の専門家の討議により得られた回答の例を示す。なお表記法として、意見は「Q番号(E2BIMIWG管理番号)」で、回答は「A番号」と表している。

[例1] 電子書式と紙の書式

Q1(E2BIMIWG 0001)：規制当局又は製薬企業が紙による個別症例安全性報告(以下「ICSR」という。)の提出・交換からE2BIMIWG2基準に従った電子的なICSRの提出・交換へ変更するまでの移行期間中、一部のICSRは紙のフォーマットと電子フォーマットの両方で行うことになる。

こうしたことが起こるのは、第一報のICSRは紙の様式で提出され、その続報が電子フォーマットで提出されたり、パイロット・プログラムに参加している二団体(規制当局と企業)が、紙と電子フォーマットの両方でICSRを提出・交換したりするためである。

(a)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？

(b)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：(a)項目A.1.10.1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「規制当局の症例報告番号」又はA.1.10.2「その他の送信者の症例報告番号」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、このその他の識別子を項目A.1.11.2「症例識別子」に記録し、組織名を項目A.1.11.1「症例識別子の情報源」に入力する。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。

(b)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。

[例2] MedDRAの階層

Q2(E2BIMIWG 0002)：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？

B.2には、報告された用語、LLT、及びPTをそれぞれ入力するために、項目B.2.i.0、B.2.i.1及びB.2.i.2が含まれている。しかしながら、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には1項目しかなく、LLTあるいはPTのどちらを使うべきかを明記していない。

A2：ICH E2BIMIWG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

[例3] 医薬品の剤型

Q4(E2BIMIWG 0004)：B.4.k.7の現在の定義では、統一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。医薬品の剤型に関して統一された用語はあるか？

A4：現在医薬品の剤型に関して統一された用語はない。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

[例4] 伝送

Q5(E2BIMIWG 0005)：製品固有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？

A5：一回の伝送で、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E2BIMIWG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：E2BIMIWG項目B.4.k.4を参照。

別添 4

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。

[例 6] 臨床試験

Q9(E2BM IWG 0010): 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いいか?

A9: 項目 A.2.3.3「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入力すること。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「試験名」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「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「医薬品販売名」及び B.4.k.2.2「活性物質の一般名」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「医薬品の販売承認取得者及び承認/申請番号」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。

その他については、分担報告書(p.16)を参照されたい。

② UMIN を用いた医療機関からの症例安全性情報の導出

UMIN を用いた医療機関からの症例安全性情報の導出システムについて、検討した。データ項目としては、紙ベースの「医薬品安全性情報報告書」に準じた形とする。ICSR(個別症例安全性報告書)属性一覧表に極力あわせる。患者の個人情報収集を最低限とする。必要入力データは、送信者、患者を特徴づける最低限の情報、副作用等の異常所

見、被疑薬である。利用者区分と管理者区分を設け、安全性情報の報告の責任は、原則として各医療従事者にある。管理者区分はオプションで、各医療機関内で情報の確認・管理を行う必要がある場合のために設けた。データに関してはオンラインチェックおよび目視的データチェックを行う。データステータスについては、入力中は一時保存を可能とし、データ更新・修正に対し、Log を残す。一方、一度送信済みとなれば、その後の更新・修正は不可能とし、更新・修正が必要な際には、追加報告とし、理由と共に報告する。送信時のデータ形式は SGML を基本とし、その他 PDF なども可能とする。データ閲覧については、UMIN の ID を持つものは閲覧可能とする。

3. 病院における薬剤部門の観点からの検討

① 電子的伝達に関する製薬企業に対する調査

対象とした製薬企業全て(46社)から回答を得た。医療機関への電子的伝達に対する意欲については「大変良い」と「どちらかというが良い」を合わせて 65%であった。「どちらかという紙媒体が良い」、「紙媒体が良い」は 28%であった。

SGML 形式での医療機関への伝達は「可能である」、「検討の余地あり」と答えた製薬企業が 90%を超え、「不可能」又は「回答不能」と答えた企業は 3社のみだった。

CRO に委託して治験を行う際の医療機関への伝達方法については 80%以上が「CRO を通じて伝達しても構わない」と答えたが、8社(17%)は「必ず、企業が直接医療機関に伝達しなければならない」と答えた。

MedWatch 報告様式や CIOMS 報告様式等の海外の安全性情報報告様式を原資料として医療機関に提供することに対しては、74%は「必要ない」とし、理由として「これらの内容は全て ICSR に含まれているため」等があげられた。回答コメントによると、製薬企業にとって電子的伝達で最も懸念されることは「セキュリティ確保」であり、28社(61%)があげていた。

② 因果関係評価についての比較・分析

2003年9月~2004年8月の1年間における、製薬企業から金沢大学医学部附属病院への安全性情報(取り下げ症例を除く)8804症例のうち、治験(市販後臨床試験を含む)は1374症例(16%)、市販後は6776症例(77%)、その他文献報告等は654症例(7%)であり、海外からの報告が6273症例(71%)を占めていた。予測性に関しては、未知事象を含む症例は3870症例(44%)、既知事

象を含む症例は 4927 症例 (56%) であった。試験薬別に分析したところ、55 試験薬のうち報告症例数が多い上位 5 試験薬に関する情報だけで全症例の 56% を占めていた。その 5 試験薬すべてが海外で既に市販されており、そのうちの 2 つは現在本院において市販後臨床試験中である。

報告医師と製薬企業の両者とも因果関係を「あり」又は「なし」と明確に評価した症例は全体の約 13% で、「疑いあり」等という不確実な評価、又は「評価不能」が 86% 以上を占めていた。製薬企業が「評価不能」とする症例は全症例の 24% と、報告医師の 34% と比べ少なかった。また、両者の評価が異なる症例は全体の 41% で、特に報告医師が「あり」と評価した 464 症例に対して製薬企業の 87% は異なる評価を行い、うち 68% は「否定できない」と評価した。逆に製薬企業が「あり」と評価した 100 症例に対し、報告医師は 38% の割合で異なる評価を行い、うち 63% は「否定できない」と評価した。さらに、報告医師・製薬企業の評価を予測性別で分類すると、製薬企業は既知事象と比べ未知事象に対し、「因果関係なし」と判断する傾向が強くみられた。調査期間中、32 人の治験責任医師から合計 432 枚の評価報告書が提出された。評価報告書は本院に提供された安全性情報のうち、「未知」・「重篤」・「因果関係あり」又は「否定できない」情報に対する治験責任医師の評価を記載した本院独自の用紙である。報告された安全性情報に対し、「被験者の同意に影響を与える新たな重要な情報」との判断は、全評価報告書の 31% であった。そのうち「追加文書での説明が必要」と答えた割合は 13%、「同意説明文書の改訂が必要」は 25%、「口頭同意が必要」は 59%、「説明不要」と答えた割合は 3% であった。

4. 病院情報システムが稼動する診療施設における安全性報告のあり方

現在使用されている医薬品安全性情報報告書の記入項目のうち、患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢、身長、体重、妊娠の有無、原疾患・合併症、既往歴、過去の副作用歴、その他突起すべき事項(飲酒、喫煙、アレルギー)、被疑薬、その他使用医薬品、検査値の項目は、病院情報システムに蓄積されている情報である。具体的には、患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢は患者基本情報のシステムに、身長、体重、妊娠の有無、その他突起すべき事項(飲酒、喫煙、アレルギー)は看護システムならびに DPC オーダシステムに、原疾患・合併症、既往歴は病名登録システムならびに DPC オーダシステムに、過去の副作用歴は薬

剤部システムに、被疑薬、その他使用医薬品は処方オーダシステム、注射オーダシステム、薬歴システムに、検査値は検査オーダシステムに蓄積されている。これらの病院情報システム間の各システムの情報を有機的に連携して有効に活用するには、患者 ID によるリンケージした情報の収集と表示機能が必要である。実際の安全性報告書の入力に当たっては、病院情報システムの関連データを検索し表示された情報から、必要な情報を適切に選択し、オンラインで安全性報告書の入力システムに容易にコピー入力できる機能が必要である。

また、実際の薬剤データウェアハウスの活用例として、筋弛緩薬チザニジン(テルネリン)と SSRI フルボキサミン(デプロメール)の併用で高度の血圧低下をきたす可能性があるという報告(Clinical Pharmacology & Therapeutics 2004 Apr; 75(4): 331-341)を 2004 年 6 月 16 日に受け、本薬剤データウェアハウスシステムで抽出を行った例を示した。

5. 診療施設における電子安全性報告の蓄積と利用支援

特に小規模診療施設における安全性報告の利用支援のため、システムを開発した。実装した基本的機能は次の通りである。

① SGML ファイルのデータベース化

安全性等報告 SGML ファイルを読み込み、データベースに登録する。

② データベースから SGML ファイルの生成:

本システムでデータベースに格納された安全性報告データから、SGML ファイルを作成する。

③ Web ブラウザによる閲覧・検索

Web ブラウザから安全性報告を検索し、見やすい形で表示する。また、データベースへの登録件数などの基本的な情報も表示する。

D. 考察

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

昨年度の結果を基に、より精度の高いマッピングテーブルを開発した。用語マスター間のマッピングには、機械的処理で実用的な精度が得られる対象を増やすことが重要である。『対何万』という用語のマッピング作業では、目視で対象を見つけることは極めて困難であるため機械的処理を用いて『候補』を挙げることにも大きな意義がある。同時に適当な信頼性の目安の設定が必要である。今年度はそれぞれの用語集の背景を踏まえた『信頼性の目安』を詳細に設定して作業を行った。後の精度を上げるためのチェックの対象

よび内容を絞り込むに十分な条件付けであり、またマニュアル化できることから、今後の維持管理においても有効と考えられる。

標準病名マスターからみると、事前調査で把握できていた『損傷、中毒およびその他の外因の影響』に代表される粒度や分類軸等の違いが著しい分野を除くと、今回の作業によるマッピング率は工程毎にほぼ1定の範囲に納まっており、機械的な手法として有効であると考えられる。また、今回は特に循環器領域に限って精度を高めたマッピングを行った。機械的処理によるマッピング率が高いこと。また、現在標準病名マスターの維持管理機関が、日本医学会の用語管理委員会との連携で用語の見直しに着手しており、循環器領域の処理を終えていることから選んだ領域である。

精度についての検証は個別に目視が必要であり、まだ行っていないが最終的なマッピング率は約95%に達しており、『標準病名マスター→MedDRA/J』のマッピングは、実利用を試行するに十分可能なレベルであると判断された。

2. 安全性情報が発生または活用される現場における検討

最終的に Web 上に寄せられた質問・意見は 55 件で、重複や対象外を除くと 34 件と少なかった。既に質問や意見は出尽くしたと考えられ Q&A の作業は終了となった。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、証明書の遺り取りなど地域間の違いが現れている。

本年度から、医療機関から規制当局や製薬企業に安全性情報を電子的に導出するシステムを UMIN で構築する検討を開始した。基本的には現行の紙の報告内容を電子的に反映するに留めた。平成 17 年 4 月から個人情報保護法が施行されることになり、個人情報についてはこれまで以上に慎重になる必要があるが、原則としては報告者の自己責任のもとに報告する形をとらざるをえない。しかし公開される情報だけでは個人は特定できないものとする。まずは情報共有が大事であり、それらが蓄積されれば副作用の疑いのあるシグナル検出など UMIN のデータベース上でも可能となり、第三者的に医薬品の安全性を検討するメカニズムが構築できる意義は大きいと考えられる。

3. 病院における薬剤部門の観点からの検討

現在は、安全性情報の医療機関への電子的伝達に関して肯定的な意見をもった製薬企業が多かった。今回の調査結果より、製薬企業と報告医師の評価は全症例の 41%が異なっていることが明ら

かとなった。製薬企業は、評価に対し重大な責任が生じるため、多くの症例で「否定できない」という慎重な評価を行っている。また、「評価不能」とする症例は報告医師に比べると少ないが、未知の有害事象に対しては「因果関係なし」と評価する割合が多い。この要因として製薬企業は前臨床データから臨床データまで、有害事象全体の最も充実したデータベースに基づく評価が可能であるが、そのデータには必ずしも評価に必要な情報が全て含まれているとは限らないことがあげられる。

「因果関係あり」と評価した症例は、製薬企業が 100 症例に対し、報告医師は 464 症例であった。これは、報告医師は患者（被験者）の詳細なデータをもっており、必然的に相関関係を持つ要因も多くあることから、「あり」と評価してしまう症例数の増加につながると考えられる。しかし、試験薬に関する安全性情報の症例数、内容に関する情報は製薬企業と比べると少ない。また、患者（被験者）の詳細なデータと診療経験に基づいた専門的評価が可能である一方、医師により診療経験や判断基準が異なることから、「評価不能」とする症例が多いという傾向が認められた。両者の評価が異なることにより、重大な有害事象の審議が慎重に行えない等の可能性がある。また治験責任医師は、評価すべき安全性情報を大量に得るものの情報不足のため評価不能であり、被験者に対する対応に明確な指示が出せないことが示唆された。

このように、現在、製薬企業から提供される安全性情報は、1 症例の評価を行うために必要な情報が十分でない。このため、報告医師・製薬企業・治験責任医師 3 者とも、試験薬との因果関係に対し正確な評価が困難であることがわかった。この原因の一つとして、症例毎の情報内容が非常に乏しい海外からの市販薬に関する報告が多いことがあげられる。そこで、治験薬に関する情報伝達の標準化と共に、市販薬に関しても情報収集時の制度の構築を図る必要があると考えられる。

分担研究者の所属する病院では必要と考えるが、ICSR データにはない項目が認められた。「予測性」に関しては、調査回答を得た全ての医療機関で必要項目と示された。また ICSR データには「製薬企業の因果関係評価」に関する項目も存在しない。「予測性」と「製薬企業の因果関係評価」は、情報評価の上で非常に重要であり、必須項目と考える。さらに、医療機関側が必要とする ICSR にはない項目がある。これらに関しては項目のみを作成し、企業側に入力を求めず、各医療機関が独自に利用できる情報項目として拡張性を持たせることが必要である。

4. 病院情報システムの稼動する診療施設における安全性報告のあり方

実際に臨床医が安全性報告を要する症例に遭遇し、安全性報告を行うに当たっては、労力をかけずに効率的にしかも正確に行うことが重要である。今回、すでに病院情報システムにおいて日常の臨床診療により蓄積されてきた患者基本情報や診療情報が、安全性報告に必要な患者情報として利用できるかを、実際の項目を対比することで検討した。その結果、安全性報告に必要な項目の多くが、病院情報システムにおいても蓄積されてきており、安全性報告のフォーマットでのデータ入力の際に、病院情報システムの情報から患者 ID により検索され一元的に表示されれば、これらから選択し再利用が容易に行えると考えられた。

また、臨床医が診療現場のシステムを利用し、安全性報告を行うには臨床医側の安全性報告の必要性に対する理解と共に、安全性報告を行った臨床医に対する情報のフィードバックが重要である。たとえば臨床医の行った安全性報告事例が、全体における量的（件数など）ならびに質的（類似症例の有無、緊急性など）な位置づけを示すような二次的集計情報が容易に臨床医のもとへフィードバックされることが重要である。

さらに最新情報をもとに個別的な情報を処方医に即時に伝達するシステム化、たとえば、薬剤データウェアハウスを活用した個別的な副作用などを警告できるシステム化等が必要である。本研究では、薬剤併用による副作用報告がすみやかに医薬品添付文書で禁忌情報となった事例をもとに、薬剤データウェアハウスシステムを活用し新しく禁忌となった薬剤の併用状況を即時に調査し、処方医への個別的な警告を行うシステム化の妥当性を検討した。その結果、薬剤データウェアハウスシステムによるデータ抽出は平日の業務時間内に支障なく実施でき、薬物併用に関する副作用情報を得てから即時に該当する患者と処方医に関する情報を分析抽出し、個別に警告することができた。

5. 診療施設における電子安全性報告の蓄積と利用支援

システムを構築するにあたっては規模による違いや環境による違いにも柔軟に対応できるようにするため、閲覧ツールとして Web ブラウザを用いた。本システムにより医薬品安全性報告の作成と閲覧が可能となり、施設内の端末からの操作で容易に安全性情報を共有することが可能となった。施設内で発生した安全性情報のみならず、

企業や他の医療機関等から電子的に伝達される安全性報告についても ICH 安全性報告の形式であれば、同様にデータベース化することが可能である。SGML ファイルをデータベース化することにより、様々な二次活用が可能となる。今後、SGML ファイルの読み込みに際し、データの相互関係を考慮した入力項目の妥当性をチェックする機能と、MedDRA の利用支援機能の開発を予定している。

E. 結論

標準病名マスターと MedDRA/J について、マッピングテーブルの現状は次のとおりである。

- ①両用語集のマッピングテーブルの作成には方向性が重要であり、利用の可能性が高いと考えられる標準病名マスターから MedDRA/J へのマッピングテーブルを検討した結果は、標準病名のリードタームの約 88% を MedDRA/J に変換する“一定以上”の品質を持つマッピングテーブルが作成された。
- ②マッピングテーブルの作成には、その方向性のみでなく、利用目的を明確にすることも必要で、副作用記述データの変換に特化することで精度があげられそうである。
- ③今年度部分的に実施した“循環器系”の用語のように分野ごとに精度を上げることが可能と考えられた。この場合 ICD 情報をキーにする方法や、コーディングに相当する検討を実施することなどが想定される。
- ④今回マッピングテーブルの対象に選定した標準病名マスターの病名表記（リードターム）から MedDRA/J の下層語（LLT）へのマッピングは将来の両用語集のバージョンアップへの対応としては合理的であり、ある程度頻回に実施されている MedDRA の PT と LLT のスワップにも対応でき、新バージョンがリリースされた以後、追加・変更分に対して追加検討を加えればよいことになる。

両用語集間のマッピングテーブルは全体で 88%、分野によっては 90% 台に達している。さらにデータ変換テーブルは変換の方向性と共にデータ変換に目的に合わせることも重要である。ユーザからのフィードバックを踏まえてマッピングテーブル自体の完成度および精度をあげる検討は継続する必要がある。

個別症例安全性報告のガイドライン Q&A については、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いる。

医療機関からの医療安全性報告の電子化を図るため、UMIN を基盤としてシステム開発を進めることとした。基本的には現行の報告内容を電子的に反映するに留めて、まずは報告者に利用してもらうことを促進することとした。

製薬協 ESMI 研と共同で SGML 形式 ICSR データ変換システムを構築した。現段階では、「予測性」と「製薬企業の因果関係評価」の 2 項目に関しては ICSR 項目に存在しないため伝達不能だが、SGML 形式 ICSR データから MS-Access 形式データへの変換は正確に行われた。このシステムが日本病院薬剤師会臨床試験対策特別委員会標準版となれば、全国の医療機関に無料で配布することが可能となる。

今回の研究を通じて浮き彫りになった問題点として、現在、医療機関の希望が ICH に反映されていないことがあげられる。ICH においては規制当局と製薬企業だけでなく、医療機関を加えた 3 者の調和が必要な時期にきていると考える。

病院情報システムがすでに稼動している診療施設において、日常診療を通して大量に電子化され蓄積してきている患者基本情報、診療情報などを、安全性報告が必要になった際に有効に活用し、迅速かつ正確な安全性報告を遂行するためのシステム的な問題点を検討し効率的に診療現場から行えるための方法論の検討を行った。その結果、病院情報システムにおける多くの蓄積情報が、安全性報告に再利用できる情報であり実際に臨床現場からのデータ入力が行えるシステム化が期待される。また診療現場へのフィードバックの方法や活用を検討し、臨床の処方医への個別的な情報のフィードバックの方法論について検討した。とくに病院情報システムの患者基本情報や診療情報を、薬剤データウェアハウスとして情報分析専用のシステムとして準備しておく、最新の医薬品情報への迅速な対応が可能であることが実証された。

最後に、医薬品安全性報告の作成と閲覧を可能にするシステムを開発した。本システムは、施設内で発生した安全性情報のみならず、企業や他の医療機関等から電子的に伝達される安全性報告についても ICH 安全性報告の形式であれば、同様にデータベース化することが可能である。本システムにより、院内の端末等から電子安全性報告の登録が容易にでき、情報の閲覧や検索のみならず、様々な二次活用が期待される。

F. 研究発表

- 1) 河本晃宏, 松岡真希子, 小池大介, 岡田美保子, 小出大介, 開原成允: 小規模医療施設向けの電

子副作用報告処理システムの開発. 医療情報学 24 (Suppl.): 778-779, 2004.

- 2) 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. 有害事象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 2004;35:78S.
- 3) 古川裕之, 神谷晃監修. CRC のための治験 110 番 Q&A 2004. じほう, 2004:115.
- 4) 村永文学, 熊本一朗, 宇都由美子, 宇宿功市郎, 下堂園権洋: 薬剤疫学データウェアハウスの医薬品副作用監視への応用, 薬剤疫学, 9: S38, 2004.

厚生科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
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
研究協力者： 武隈良治 (財)医療情報システム開発センター 標準化推進部長
田代朋子 ティ辞書企画

研究要旨 本調査は、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 MedDRA と、国内での電子カルテ用標準マスターとして開発され、更にその収載病名がレセプト記載用の傷病名としても認められるようになった ICD-10 対応電子カルテ用標準病名マスター（以下「標準病名マスター」）との連携の可能性の検討、およびその維持管理に関する提言を行うことを目的に実施した。

昨年度は本研究の初年度であることから、方向性を決定するための準備作業として、両マスター双方向からのマッピングを試行し、両マスターの相違点についての把握を行った。今年度は昨年度の調査結果を踏まえ、両マスターの連携についてより詳細な解析を行い、具体的なマッピングテーブルをユーザへテストユースとして提供可能にすることを目的とした。

A. 研究目的

本調査は、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH：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 MedDRA と、国内での電子カルテ用標準マスターとして開発され、更にその収載病名がレセプト記載用の傷病名としても認められるようになった ICD-10 対応電子カルテ用標準病名マスター（以下「標準病名マスター」）との連携の可能性の検討、およびその維持管理に関する提言を行うことを目的に実施した。

昨年度は本研究の初年度であることから、方向性を決定するための準備作業として、両マスター双方向からのマッピングを試行し、両マスターの相違点についての把握を行った。今年度は昨年度の調査結果を踏まえ、両マスターの連携についてより詳細な解析を行い、具体的なマッピングテーブルをユーザへテストユースとして提供可能にすることを目的とした。

B. 研究方法

1. MedDRA と標準病名の各用語間のマッピング方針の提案

両用語集ともに階層を持つことから、どの階層間で、どのようなマッピングを行うかを決定することが必要である。つまり個々の用語間の検討から出発するとしても、全ての用語のマッピングテーブルの開発ではなく、それぞれの同意語・同義語をグループとして考え、MedDRA の基本語(PT)と標準病名マスターの病名表記(LT)で代表されるグループの概念の間でのマッピングテーブルを開発することにより、実質的なデータ変換が可能になると想定される。

また両用語集とも維持管理体制が確立しており、定期的な更新が行われている。したがってマッピングテーブルの開発のみでは不十分であり、維持管理方法までも含めて提案することが必要と考える。

2. マッピングテーブルの具体的な利用方法

現在具体的に提案されている内容に、医療機関の持つ電子カルテなどの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る。この利用法が実現すると、医療機関での電子カルテ記載から医薬品の副作用情報を国際標準として利用できる形で抽出することをサポートするツールとなりうるので、臨床現場の負担を軽減しつつ、医薬品の副作用情報の速報性、国際伝達性を高めることが考えられる。この内容を含め両用語集間のマッピングテーブルの今後利用可能な用途を具体的に検討する。

3. マッピング(データ交換)方向の特定

昨年度の検討から両用語集は極めて近い領域を範囲にもつものであるが、概念定義および利用目的が異なることから、同意語・同義語のグルーピングの概念が異なること、また利用対象が異なる所から、分野により情報の粒度が異なることが判明している。このような前提条件から、両用語集のマッピングテーブルを検討する際は、一つのテーブルで双方向を意識することは極めて困難であると判断されたところから、2で想定される利用目的を第一義に考えて標準病名から MedDRA へのデータ変換を目的とする方向の検討を実施することとした。

4. 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案

両用語集の収載用語の比較調査はすなわち、それぞれに収載されている概念の差異および過不足を把握することである。したがって両用語集の維持管理機関に対し、利用の推進、機能分担を十分に念頭に置いた上での有益な提案が可能であり、実現できるような検討を行う。また、両用語集のバージョン更新に伴う、マッピングテーブルの更新について具体的施策を検討する。

5. マッピングの単位

標準病名マスターの病名表記は 1 概念 1LT (リードターム) という考えに基づいて選ばれた用語である。特徴的なことは、この LT はあくまでも『1つの概念を代表して病名基本テーブルに収載されているだけ』であり、その概念は概念コードともいふべき「交換コード」により、一意性をもって管理されていることである。つまり標準病名マスターは概念単位で維持・管理されている用語集である。一方、MedDRA の基本語(PT)は、「単一な医学概念」を表す単位で、下層語は「医薬規制の上で PT の同意語・同義語」に相当するとされている。

従って、概念的には標準病名マスターの病名表記(LT)→MedDRA/J の基本語(PT)と間でのマッピングテーブルが作成できれば、データ移行が可能になることが想定されるが、実質的には標準病名マスターの病名表記から MedDRA の LLT へのマッチングによる開発手法が合理的と判断された。

C. 研究結果

1. 調査・検討の対象

昨年度の試行以降、両マスターとも更新を重ねており、本調査には MedDRA/J のバージョン 7.1 (2004 年 9 月版)、標準病名マスターは ver2.31 (2004 年 10 月版) を使用した。

それぞれマッピング対象とする一意の用語を抽

出するために、昨年度と同様の事前処理を行い、MedDRA/J では 42,904 語 (LLT レベル) を、標準病名マスターでは 31,477 語 (19516 病名表記 = 19516 概念) を対象として採択した。詳細を資料 1 に示した。

2. 作業方法

調査は『標準病名マスター→MedDRA/J』で行った。用語集間のマッピングであるので、基本的には①で採択した用語対用語の一致・不一致の検証作業となる。作業内容の詳細を資料 2 に示すが、概略は下記のとおりである

- ①表現の正規化などの必要な事前処理を行う
- ②両用語集を構成する階層ごとに一致・不一致を検証
- ③②までの不一致用語に対し、部分文字列単位の一一致・不一致を検証
- ④病名表記に付けられた ICD-10 と MedDRA/J の一部に付けられた ICD9CM の ICD9 部分とを用いてマッピングを行う。WHO が出している ICD-10→ICD9 のトランスレーターを基準とする。
- ⑤循環器領域の用語については④まででマッピング先の無かった 65 件について病名表記の一部に付与可能な学会用語集等からの英語表現と、MedDRA/J の英語表現との一致・不一致を検証した。

3. 作業結果

両用語集がそれぞれ独自の構造を持っていることから、工程ごとに、その特徴に十分配慮した作業方針を決定することが重要となった。

つまり、たとえ単純な一致・不一致でも、どの階層を用いているかによって、その信頼性には差異がある。したがって、そのマッピング対象毎に信頼性の程度(目安)を設定することが必要であると考えられた。設定した精度の程度と、その程度に基づいた作業結果を資料 2 に例示する。

資料 3 は標準病名マスターの病名表記から MedDRA/J へのマッピング結果を、ICD-10 の大分類ごとにまとめた総括表である。全体で見ると A~D までのマッピングレベルのものが 5,528 で 28% であり、マッピングが終了していない標準病名の概念数は 2,431 で全体の 12.5% になる。これについては更なる精査が必要であるが、用語の分野による偏りがあるのは、両用語集の特徴によると考えられた。

循環器系用語についてはさらなる詳細な調査を行ったので、その全件リストを資料 4 として示す。

循環器系の病名表記は合計 822 件であり、①から④

までの処理ではマッピングできなかった65件について精査を加えた結果、マッピングできなかった用語は39件となった。なお、この39件の中には関連学会などから削除要求の出ている病名表現も含まれていた。

D. 考察

昨年度の事前調査の結果を基に、今回はより精度の高いマッピングテーブルを開発した。用語集間のマッピングは、その用語集の内容やマッピング手法に拠らず、期待されるデータ変換の精度の合わせた作業が必要となる。したがって、機械的処理で実用的な精度が得られる対象を増やすことが重要である。

また『対何万』という用語のマッピング作業では、何の手がかりもないままに目視で対象を見つけることは極めて困難であるから、機械的処理を用いて『候補』を挙げることに大きな意義がある。同時に適当な信頼性の目安の設定が必要であることはいうまでもない。これは目視チェックを行う際の作業指針になり、結果的に作業効率向上につながるからである。

今年度はそれぞれの用語集の背景を踏まえた『信頼性の目安』を詳細に設定して作業を行った。後の精度を上げるためのチェックの対象および内容を絞り込むに十分な条件付けであり、またマニュアル化できることから、今後の維持管理においても有効と考えられる。

標準病名マスターの視点からみると、事前調査で把握できていた『損傷、中毒およびその他の外因の影響』に代表される粒度や分類軸等の違いが著しい分野を除くと、今回の作業によるマッピング率は工程毎にほぼ1定の範囲に納まっており、機械的な手法として有効であると考えられる。

また、今回は特に循環器領域に限って精度を高めたマッピングを行った。機械的処理によるマッピング率が高いこと。また、現在標準病名マスターの維持管理機関が、日本医学会の用語管理委員会との連携で用語の見直しに着手しており、循環器領域の処理を終えていることから選んだ領域である。

精度についての検証は個別に目視が必要であり、まだ行っていない。しかしながら最終的なマッピング率は約95%に達しており、『標準病名マスター→MedDRA/J』のマッピングは、実利用を試行するに十分可能なレベルであると判断された。

両用語集の相互の観点からは、前述のように両用語集の対象とする範囲の微妙な差異および対象分野においては情報の粒度の差異が大きいことが上げられる。これは両用語集のもつ開発の背景、利用目的の差異が影響するものと考えられた。例えば、標準病名マスターの歯科疾患用語、健康状態に及ぼ

す影響などの分野はMedDRA/Jの用語が十分でない分野であることが明確に結果に現れている。一方、MedDRA/Jの臨床検査、社会環境などの分野は標準病名マスターの対象とされていない概念が多く含まれている。また、分野ごとに粒度の相違があるため、『標準病名マスター→MedDRA/J』のマッピングにおいては、1対多の関係に相当する用語もあった。また、MedDRAは用語が「単一医学概念」と定義されているため、いくつかの標準病名の表現は複数のMedDRA用語を用いないと表現できないことが生じた。

E. 結論

1. 検討結果のまとめおよび残された問題点

昨年度および今年度の調査結果から、標準病名マスターとMedDRA/Jのマッピングテーブルの現状は下記にまとめられる。

- ①両用語集のマッピングテーブルの作成には方向性が重要であり、利用の可能性が高いと考えられる標準病名マスターからMedDRA/Jへのマッピングテーブルを検討した結果は、標準病名のリードタームの約88%をMedDRA/Jに変換する“一定以上”の品質を持つマッピングテーブルが作成された。
- ②マッピングテーブルの作成には、その方向性のみでなく、利用目的を明確にすることも必要で、副作用記述データの変換に特化することで精度があげられそうである。
- ③今年度部分的に実施した“循環器系”の用語のように分野ごとに精度を上げることが可能と考えられた。この場合ICD情報をキーにする方法や、コーディングに相当する検討を実施することなどが想定される。
- ④今回マッピングテーブルの対象に選定した標準病名マスターの病名表記（リードターム）からMedDRA/Jの下層語（LLT）へのマッピングは将来の両用語集のバージョンアップへの対応としては合理的であり、ある程度頻回に実施されているMedDRAのPTとLLTのスワップにも対応でき、新バージョンがリリースされた以後、追加・変更分に対して追加検討を加えればよいことになる。

2. 検討結果の公開検証

今回の成果物はまだ十分なものとは言えない。しかしながら、両用語集間のマッチングテーブルは全体で88%、分野によっては90%台に達している。さらに検討の過程で明らかになったようにデータ

変換テーブルは変換の方向性と共にデータ変換に目的に合わせる事が重要である。従って、今回の検討結果は未完成ではあるが、両用語集の利用者に公開して評価を得ることが可能であり、必要だと考えられる。利用可能性については資料4に添付した循環器系の用語に関するマッピングテーブルを参照されたい。この精度で、現在利用対象としてあげられている「標準病名マスターでコーディングされたデータを MedDRA データとして利用する」という視点からの実用性の評価を得ることは可能ではないかと考えている。

一方、ユーザからのフィードバックを踏まえてマッピングテーブル自体の完成度および精度をあげる検討は継続する必要があると考えている。

なお、医療機関のもつ情報から医薬品の副作用情報を切り出すためのツールの一つとしての利用などの試行するプロジェクトがあれば積極的に支援する。また、公開したマッピングテーブルを両用語集のユーザーが利用を試行したいと申し出であれば、適切な助言と支援を行う。

3. マッピングテーブルのメンテナンス

両用語集のバージョン更新に伴う、マッピングテーブルのメンテナンスは、今回用いたマッピング手法を応用して、バージョン更新時の差分（追加・変更）に対応すれば良く、特に MedDRA/J 用語の一次のマッピング先を MedDRA の LLT に置いているため、標準病名マスターで追加・変更された病名表現に対する検討が主体となり、MedDRA/J 側の変更（新規追加・表記の変更）を従として実施することが想定される。

このマッピングテーブルのメンテナンスプロセスは、一旦マッピングテーブルが完成するとそれほど大きな負荷にはならないと想定される。