

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 18 年 4 月 1 日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

住 所 〒155-0032 世田谷区代沢 4-30-1
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 17 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 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 7,512,000 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)=7,512,000

研究期間 (西暦)=2003-2005

研究年度 (西暦)=2005

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), 熊本一朗(鹿児島大学), 小出大介(東京大学医学部附属病院), 古川裕之(金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター), 岡田美保子(川崎医療福祉大学)

研究目的=本研究は、製薬企業、行政、医療機関等の間で、医薬品の安全性情報が円滑に行き来でき、医療分野における安全性情報の効果的な利用をはかることを目的とする。国内では日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)のガイドラインに準拠した様式で、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行われているが、医療機関においては ICH 準拠の安全性報告は、まだ導入されていない。また医薬品安全性報告における用語については、ICH で策定された MedDRA が定着しているが、同用語集は医療機関には普及していない。そこで本研究では、①医薬品規制用語集の問題と、②医療機関における電子的安全性報告の問題の二つを大きな柱として研究に取り組むこととした。用語については MedDRA の位置付けが明確になるにしたがい、その利用方法に関する要求が多様になってきている。本年度は MedDRA と SNOMED, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連、医薬品表示との関連について検討し、医療情報全般の電子化、標準化との関係において MedDRA の現在の位置づけと今後の方向性の一部を示唆する。

また、安全性情報の発生源は医療機関であり、企業と厚生労働省の間だけでなく医療機関も含めて安全性情報の流れを考える必要がある。そこで、大学病院医療情報ネットワーク UMIN を利用した電子的副作用報告システムを開発する。さらに、医療機関における安全性情報をテーマとして、製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報、病院情報システムがすでに稼働している診療施設における安全性報告、小規模施設を含む医療施設における安全性情報の利用支援機能について研究する。

研究方法=医薬品の規制の場における、MedDRA の国際標準用語集としての位置付けと、

別添 1

他の標準用語集との関連を含めて利用方法に関する要求が多様になってきていることから、特に SNOMED、および CTCAE と MedDRA の関連、および医薬品表示との関連について検討課題を整理する。また、医療関係者が一定のデータ仕様で電子的に安全性報告書を作成することができるシステムを開発するため、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)を利用する。副作用報告様式としては、現行の医療機関から国への副作用報告に用いられている紙のフォームをもとにする。医療機関における安全性報告に関する研究のうち、製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報については、前年度の研究成果に基づいて、情報内容の概要一覧、審査委員会の審議資料の作成、製薬企業によるモニタリングと監査への対応、責任医師からの安全性情報に関する問い合わせ、被験者からの情報要求、依頼者からの確認などに迅速に対応できる仕組みを構築する。病院情報システムが稼動する医療施設における安全性情報の問題に関しては、安全性報告に活用できる情報の病院情報システムにおける蓄積状況を調査し、安全性報告の作成・利用に関する具体的方法を検討する。最後に診療施設における電子安全性報告処理システムについては、前年度までの成果をもとにデータ構造やヒューマンインターフェース等について情報工学的観点から研究を行う。

結果と考察=

①MedDRA の国際標準用語集としての役割

米国国立がん研究所で開発、維持・管理されている用語集に CTCAE がある。がんおよび HIV 関連の臨床試験における副作用/有害事象にコーディングと評価に多用されており、米国内のほか、欧州、日本国内においてもほぼ同様な目的で利用されている。一方、規制当局への医薬品個別症例報告では MedDRA の利用が定着している。がんあるいは HIV 関連の臨床試験を実施する日米欧の製薬企業は、同一事象を CTCAE と MedDRA の両方でコーディングする必要があり、両用語集のコーディング時の整合性確保や、データ互換の要望が高まっている。両用語集に関する検討が開始され、CTCAE の Base term(有害事象名)を MedDRA 用語にマッピングした結果、不足する用語を MedDRA に追加することが実施された。2006 年 3 月リリースされた MedDRA バージョン 9.0 と同時に CTCAE の Base term から MedDRA の LLT へのマッピングテーブルが提供された。しかし Base term からだけのマッピングでは、データ互換を担保するものとはならず、両用語集のデータ互換についてはさらなる検討作業が進められる予定である。SNOMED は米国臨床病理学会が提供する医学用語集である。医療情報の電子化推進のため米国政府が SNOMED の著作権を買い上げて米国内の医療関係者に無償で提供することを開始した。2006 年 4 月、FDA は医薬品表示の電子化(SPL:構造化製品表示)に SNOMED のサブセットである Problem list を統制用語集として採用したことを公表した。MedDRA が、電子化医療情報に利用される他の標準用語集とどういう関係を持ち、どう機能を使い分けるかを明示できることも必要と考えられている。医薬品表示については、欧州では日本の添付文書に相当する SPC (Summary of Product Characteristics) が法規制で求められており、副作用の記述に MedDRA 用語の使用が要請されている。米国 FDA は 2006 年 4 月、SPL(Structured Product Labeling)の“ハイライト”の部分の適応症と副作用の記述に SNOMED のサブセットである”Problem List”を採用すると公表した。国内では 2004 年 3 月の厚生労働省

別添 1

の MedDRA 利用に関する通知では医薬品表示に MedDRA 用語を利用しても差し支えないとされている。但し一般には MedDRA 用語自体は日本国内での医薬品表示に利用することはその冗長性を含めて問題点が多いと指摘されている。MedDRA 用語と医薬品表示の間には、合理的で整合性があり、説明可能な関係があるべきで、その標準化が検討されるべきと考えられている。

② UMIN 個別症例安全性報告システムの開発

UMIN を利用した個別症例安全性報告システムを開発した。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」に準じた形とした。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。送信時のデータ形式は SGML を基本とし、その他 PDF など可能とする。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。その施設の医療安全責任者により送信され正式報告済みとなった安全性情報は UMIN の ID があればその施設以外の外部からも閲覧できる。この場合、公開される情報が限定され、患者の年齢は年代や小児などの表記、被疑薬も一般名のみ、さらに報告された医療機関も都道府県名のみとなる。UMIN の利用資格は認証を確実にしていることから、UMIN の報告システムから直接国の電子的副作用報告のゲートウェイに送られれば、電子的認証も必要ないと思われる。これまでにない機能として、医療機関同士が特定の薬剤による副作用がどれだけおきているのか確認でき、お互いに連絡を取り合うことができる。UMIN 上で一般に公開されるデータを用いて早期に副作用の危険性をシグナル検出するなど薬剤疫学的な研究が進展できる可能性がある。

③ 医療機関における安全性報告

製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報に関する研究として、2004 年 2 月より日本製薬工業協会臨床評価委員会 ESMI (Electronic Standard for Medical Information) 研究会と共同で、SGML 形式から医療機関に報告する形式へ変換するツールの開発を行った。また変換された MS-Access データを管理するツールを分担研究者の所属機関において作成した。ただし、製薬企業と医療機関の間の安全性報告伝達において情報技術を活用した効率化を進めても、被験者において発生した有害事象を迅速に検出し、良質な情報を医療機関が製薬企業と厚生労働省に報告しない限り、情報の質が不十分であるという問題は解決されない。問題解決のためには、1) ICSR 情報収集システムの構築、および 2) 治験薬 (あるいは薬剤) 投与との因果関係評価を行うために必要な情報項目と報告に使用する用語の標準化が必要である。

病院情報システムが稼動する医療施設における安全性報告については、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電子化され蓄積されてきており、安全性報告データ入力の際に、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、これらの情報から選択し再利用が容易に行えることを確認した。UMIN のシステムを利用する場合の問題点としては、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部分を選択して UMIN 上でコピー入力できる機能が必要であるが、これには病院情報システムがインターネット接続されている必要がある。現在のところセキュリティ上、多くの病院情報システムの端末はインターネット接続されていない。解決策として厳格なセキュリティネットワークで接続する方法も検討されるが、UMIN のシステ

別添 1

ムを病院情報システムの中に組み込んで稼働させ、安全性報告を蓄積して、一定期間後にバッチ処理として実際のオンラインシステムへデータ転送する方法などが考えられる。

また小規模医療施設等も含め、標準的ブラウザを有するパソコンがあれば導入できることを条件に安全性報告処理システムを開発してきた。本研究ではタグ付の XML インスタンスのまま安全性報告をデータベース登録する方法を採用した。処理効率の向上が期待されるが、今後多数のサンプルを用いて性能を評価する必要がある。入力支援の一端として、安全性報告のデータモデルに基づいて利用者が意図する項目を容易に特定し得る方法を開発した。項目数が多く、繰り返し構造の多い電子安全性報告の処理にヒューマンインターフェースの研究は重要と考える。また MedDRA/J をシステムに組み込み、利用できる環境を実現した。MedDRA は有償であり、MedDRA の普及していない病院で同機能を利用することについては、課題が残る。

結論=医薬品安全性情報が、企業、行政、医療機関等を通じて円滑に流れ、安全性情報のより効果的な活用を促進するため、医薬品規制用語集 MedDRA と、医療機関における安全性報告を二つの大きなテーマとして研究を行った。用語については MedDRA と SNOMED, CTCAE との関連、および医薬品表示との関連について検討した。実質的内容の検討は今後の課題であるが、医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係において MedDRA の現在の位置づけと、今後の検討の方向性の一部を示唆することができたと考える。

医療機関における医薬品安全性報告に関しては、UMIN を利用した個別症例安全性情報システムを開発した。また製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報について、課題に取り組み一連の成果をあげた。さらに病院情報システムが稼働する診療施設において、迅速かつ正確な安全性報告を遂行するための方法を検討した。最後に医療施設において標準的なパソコンがあれば稼働する安全性報告処理システムを開発し、データ構造、データモデルに基づいたインタフェース等の研究開発を行った。一連の研究成果は、製薬企業、行政、医療機関等の医療分野の関係組織間で、医薬品の安全性情報が円滑に行き来できるための基盤作りの一翼を担うものと考えている。

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17年度 総括研究報告書

主任研究者 開原 成允

平成18 (2006) 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 の国際標準用語集として役割と他の標準用語集との 関係の検討 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	—————	8
2. 診療情報からの安全性情報の導出 (UMIN を利用して) 分担研究者： 小出大介 研究協力者： 木内 貴弘 久保田 潔 松葉 尚子	—————	13
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	—————	18
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 一朗	—————	21
5. 医療施設における医薬品安全性情報処理システムの研究開発 分担研究者： 岡田美保子 研究協力者： 河本晃宏	—————	25
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	—————	29
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）
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 国際医療福祉大学大学院 大学院長

研究要旨 本研究は、製薬企業、行政、医療機関等の中で、医薬品の安全性情報が円滑に行き来でき、安全性情報のより効果的な利用がなされることを目的として、平成 15 年度より 3 年計画で実施している。医薬品安全性報告における用語については、ICH で策定された MedDRA（国内では MedDRA/J）が定着しているが、同用語集は医療機関には普及していない。また国内では ICH ガイドラインに準拠した様式で製薬企業から厚生労働省への医薬品安全性報告の伝達が行われているが、ICH の様式は医療機関にはまだ導入されていない。本研究では、円滑に安全性情報が流れる仕組みを構築することを目的として、①医薬品規制用語集の問題と、②医療機関における電子的安全性報告の問題の二つを大きな柱として研究を行った。用語については、医薬品の規制の場での国際標準用語集としての MedDRA の位置付けが明確になるにしたがい、その利用方法に関する要求が多様になってきている。本年度は MedDRA と SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine), CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連、および医薬品表示との関連について検討し、医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係において、MedDRA の現在の位置づけと今後の方向性の一部を示唆する。

企業からの医薬品副作用報告は ICH 準拠の電子データ仕様により原則として電子的に行われているが、医療関係者による報告は「医薬品安全性情報報告書」を用い、紙媒体または厚生労働省電子申請・届出システムによる送信で行うこととなっている。安全性情報の発生源は医療機関であり、企業と厚生労働省の間だけでなく、医療機関も含めて安全性情報の流れ考える必要がある。そこで、本研究では大学病院医療情報ネットワーク (UMIN: University Hospital Medical Information Network) を利用した電子的安全性報告システムを開発することとした。また、医療機関における安全性情報に関する問題として、製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報の問題、病院情報システムがすでに稼働している診療施設における安全性情報の問題、およびデータ構造や検索時のヒューマンインターフェースなど情報工学的観点からの安全性報告処理システムに求められる機能について研究を行った。

A. 研究目的

本研究は、製薬企業、行政、医療機関等の中で、医薬品の安全性情報が円滑に行き来でき、医療分野における安全性情報の効果的な利用をはかることを目的として、平成 15 年度より 3 年計画で実施しているものである。

国内では日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)のガイドラインに準拠した様式で、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行われている。しかし、安全性情報の発生源である医療機関においては ICH 準拠の安全性報告は、まだ導入されていない。また医薬品安全性報告における用語については、ICH で策定された MedDRA(国内では MedDRA/J)が定着しているが、同用語集は医療機関には普及していない。

本研究では、医療関係組織の間で円滑に安全性情報が流れるための基盤を構築することを目的として、①医薬品規制用語集の問題と、②医療機関における電子的安全性報告の問題の二つを大きな柱として、研究に取り組むこととした。

まず用語については、医薬品の規制の場における国際標準用語集としての MedDRA の位置付けが明確になるにしたがい、その利用方法に関する要求が多様になってきている。本年度は特に MedDRA と SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine), CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連、および医薬品表示との関連について検討し、医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係において、MedDRA の現在の位置づけと今後の方向性の一部を示唆する。

我が国では、企業および医療機関・医療関係者とも副作用等の発生が疑われた特定の症例（個別症例）について国に報告することになっているが、報告の方法、様式が異なっている。企業からの医薬品副作用報告は、治験、市販後とも ICH 準拠の電子データ仕様に則り、原則として電子的に行われている。一方、医療関係者による報告は「医薬品安全性情報報告書」を用い、郵送、FAX、持参または厚生労働省電子申請・届出システムによる送信で行うこととなっている。安全性情報の発生源は医療機関であり、企業と厚生労働省の間だけでなく医療機関も含めて安全性情報の流れを考える必要がある。

治験の対象に起因する副作用が疑われた場合、医療機関は治験依頼者である企業に報告を行う。企業は医療機関からの情報を所定の様式に変換し厚生労働省に送る。市販の製品に起因する副作用が疑われた場合、医療機関は「医薬品安全性情報報告書」を用い、書面で報告するか、厚生労働省電子申請・届出システムにより電子的に報告する。企業も副作用情報を得た場合、所定の様式で厚生労働省に報告する。市販後の製品に起因する重要な副作用が疑われた場合、医療機関の間で迅速に情報共有すべきであるが、現状では情報共有はできていない。以上の問題は、医療機関からの安全性報告の電子化およびデータ仕様の統一の必要性を示している。

そこで、本研究では大学病院医療情報ネットワーク (UMIN : University Hospital Medical Information Network) を利用した電子的副作用報告システムを開発することとした。報告書作成の際に発生した電子データを、インターネットを介して一か所 (UMIN センターに設置したサーバ) に集積・保存することにより、医療機関における安全性情報の共有と利用を可能にする。

また医療機関における安全性情報については、いくつかの課題がある。本研究では、1つ目として製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報をテーマとして、その向上をはかるための研究に取り組む。二つ目に、病院情報システムがすでに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じて既に電子化され蓄積されていることから、これらの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方法論を検討する。三つ目として、小規模施設を含む医療施設における安全性情報の利用支援の一環として、標準的なパソコンがあれば稼働する安全性報告処理システムを開発して

いる。今年度はデータ構造や検索時のヒューマンインターフェースなど、安全性報告処理システムに求められる機能について、情報工学的観点から研究を行う。

B. 研究方法

1. 医薬品規制用語集 MedDRA に関する研究

医薬品の規制の場における、MedDRA の国際標準用語集としての位置付けと、他の標準用語集との関連を含めて利用方法に関する要求が多様になってきていることから、特に SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine)、および CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) と MedDRA の関連、および医薬品表示との関連について検討課題を整理する。

2. UMIN 個別症例安全性報告システムの開発

医療関係者が一定のデータ仕様で電子的に安全性報告書を作成することができるシステムを開発するため、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) を利用する。副作用報告様式としては、現行の医療機関から国への副作用報告に用いられている紙のフォームをもとにする。同フォームは ICH E2B/M2 ガイドラインに準拠した項目から、さらに厳選された項目となっている。

3. 医療機関における安全性報告に関する研究

製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報については、前年度の研究成果に基づいて、情報内容の概要一覧、審査委員会の審議資料の作成、製薬企業によるモニタリングと監査への対応、責任医師からの安全性情報に関する問い合わせ、被験者からの情報要求、依頼者からの確認などに迅速に対応できる仕組みを構築する。

病院情報システムが稼働する医療施設における安全性情報の問題に関しては、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病院情報システムにおける蓄積状況を調査し、安全性報告の作成・利用に関する具体的方法を検討する。また UMIN 個別症例安全性報告システムの入力システムの利用について、具体的な検討を行う。

最後に、診療施設における電子安全性報告の蓄積と利用支援として、前年度までに開発してきた安全性報告処理システムをもとにデータ構造やヒューマンインターフェース等について、情報工学的観点から研究を行う。

C. 研究結果

1. MedDRA の国際標準用語集としての役割

① MedDRA と CTCAE

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) は米国国立がん研究所で開発、維持・管理されている用語集で、がんおよび HIV 関連の臨床試験における副作用/有害事象にコーディングと評価に多用されている。最新版は第3版で、米国内のほか、欧州、日本国内においてもほぼ同様な目的で利用されている。一方、医薬品の副作用/有害事象の規制当局への個別症例報告(1例報告)では、日本、欧州においては MedDRA の利用が治験段階、市販後段階で義務化されている。米国では規制ルール上では市販後段階の報告への義務化が提案されているに留まるが、実質的な利用は深く浸透している。がんあるいは HIV 関連の臨床試験を実施する日米欧の製薬企業は、同一事象を CTCAE と MedDRA の両方でコーディングする必要があり、両用語集のコーディング時の整合性確保や、データ互換の実現などの要望が高まっている。

MedDRA は5階層、多軸構造で基本語約17,000、下層語約64,000語で、“単一医学概念”を用語の単位とするのに対し、CTCAE は基本となる有害事象用語 (Base term) は約500語程度であるが、Base term に重症度区分 (グレード1からグレード5) が付与される言わば二次元構造を持った用語集である。2003年に CECAE の Base term から MedDRA バージョン6.0へのマッピングテーブルが作成され提供されたが、実用化には至っておらず、両用語集に関する検討が開始されている。CTCAE の Base term (有害事象名) を MedDRA 用語にマッピングした結果、不足する用語を MedDRA に追加することが実施された。この用語追加は MedDRA の用語追加のルールおよびプロセスで実施され、2006年3月リリースされた MedDRA バージョン9.0と同時に CTCAEv.3.0 の Base term から MedDRA への LLT へのマッピングテーブルが提供された。しかし、Base term からだけのマッピングでは、データ互換を担保するものとはならない。両用語集のデータ互換について関係者間の協議で、CTCAE のグレードを踏まえたマッピングがあれば望ましいこと、実用的なマッピングを実現するためには両用語集に何らかのメンテナンスが必要であること等が確認され、さらなる検討作業が進められる予定である。

② MedDRA と SNOMED

SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) は米国臨床病理学会が提供する構造化医学用語集である。米国内の医療情報の電子化推進のため、米国政府が SNOMED の著作権を買い上げて米国内の医療関係者に無償で提供することを開始した。同プロジェクトは2003年-2008年の年限で実施されるもので利用されるのは SNOMED-CT という臨床用語のサブセットである。2006年4月に、FDA は医薬品表示の電子化 (SPL: 構造化製品表示) に SNOMED のサブセットである Problem list を統制用語集として採用したことを公表した。将来医療機関での情報の電子化が進展した場合、製薬企業から提供される情報が共通の統制用語を利用していれば、電子化された医療情報の有用性を高めて社会的に貢献するとの考えから出発している。また WHO は2006年に eHealth Standardized Terminology を主体的に開発するという構想を採用し、そのベースに SNOMED を採用することを公表している。このように電子化医療情報の検討に関しても国際化、国際標準が真剣に検討されている。MedDRA が、電子化医療情報に利用される他の標準用語集とどういう関係を持ち、どう機能を使い分けるかを明示できることも必要と考えられている。SNOMED とその期待される機能、MedDRA とのデータ互換を含む関連について調査・研究を継続することは極めて重要である。

③ MedDRA と 医薬品表示

現時点での医薬品表示と MedDRA 用語の関係について検討した。MedDRA が関係する医薬品表示としては、副作用/有害事象以外に適応症、禁忌などの疾患情報もあるが、ここでは医薬品表示を副作用/有害事象に限定する。日本と米国では MedDRA 用語自体は医療関係者に対するコミュニケーション用語としては適切でないとする意見が多い。

欧州の医薬品表示では日本の添付文書に相当する SPC (Summary of Product Characteristics) が法規制で要求されており、SPC ガイドラインで副作用の記述に MedDRA 用語の使用が要請されている。MedDRA が要請されている理由は、その多言語機能にあり、MedDRA を利用することでその翻訳版をそのまま利用することが可能になることが期待されている。また米国内では、2006年4月に FDA は SPL (Structured Product Labeling) の “ハイライト” の部分の適応症と副作用の記述の統制用語集

として SNOMED のサブセットである” Problem List” を採用すると公表した。ハイライトが医薬品表示のエキスであることを考えると影響は大きく、マッピングを精度よく作成してメンテナンス出来れば、MedDRA でコーディングされた症例情報と医薬品表示全般との間のリンクが果たせることが期待されている。

国内では 2004 年 3 月の厚生労働省の MedDRA 利用に関する通知では、医薬品表示に MedDRA 用語を利用して差し支えないと表現されている。但し、一般的には MedDRA 用語自体は日本国内での医薬品表示に利用することはその冗長性を含めて問題点が多いと指摘されている。国内の医薬品表示は MedDRA 以前に利用されていた「厚生省監修：副作用用語集 (JART)」の用語で統制されていたわけではなく表示自体の国内標準化は検討されていなかった。

MedDRA 用語と医薬品表示の間には、合理的で整合性があり、説明可能 (透明性のある) な関係があるべきで、その標準化が検討されるべきと考えられている。また医薬品表示の電子化について検討を行う際にも、こうした背景を念頭に置くべきと考えられる。

2. UMIN 個別症例安全性報告システムの開発

Web に基づいた安全性報告システムを、UMIN を利用して開発した。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」に準じた形とした。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。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。

図 1 に医療機関用に作られた医薬品の個別症例安全性報告システムのトップ頁を示す。報告者は、まず報告者情報の設定をする。医師は外勤などで複数の医療機関に所属することがあることから報告の際の所属機関を選べるようになっている。所属機関内の報告を閲覧するには「所属医療機関の報告」を選択し、外部の報告を閲覧するには「公開報告」を選択する。管理者機能については、予め権限を有する管理者・責任者によってなされる必要があり、これは UMIN 側へ連絡の上、設定されることとなる。新規報告に際してはまず必須項目として、患者の年齢または性別の両方または少なくともどちらか 1

つを入力する。ここで入力される年齢は後で自動的に年代表記に変更される。

各報告には ID があり、修正管理をするバージョンも自動的にふられる。確認・印刷ボタンがあり、これを押すと MS ワードによる本来の報告書様式として印刷でき、そのまま国へ FAX や郵送などとして報告もできる。さらにその施設の医療安全責任者により送信とされ正式報告済みとなった安全性情報は UMIN の ID があればその施設以外の外部からも閲覧できる。この場合には、公開される情報が限定され、患者の年齢は年代や小児などの表記、被疑薬も一般名のみ、さらに報告された医療機関も都道府県名のみとなる。さらに右端にある報告者への問い合わせのフィールドにある「選択」ボタンを押すと、報告者に連絡できる。

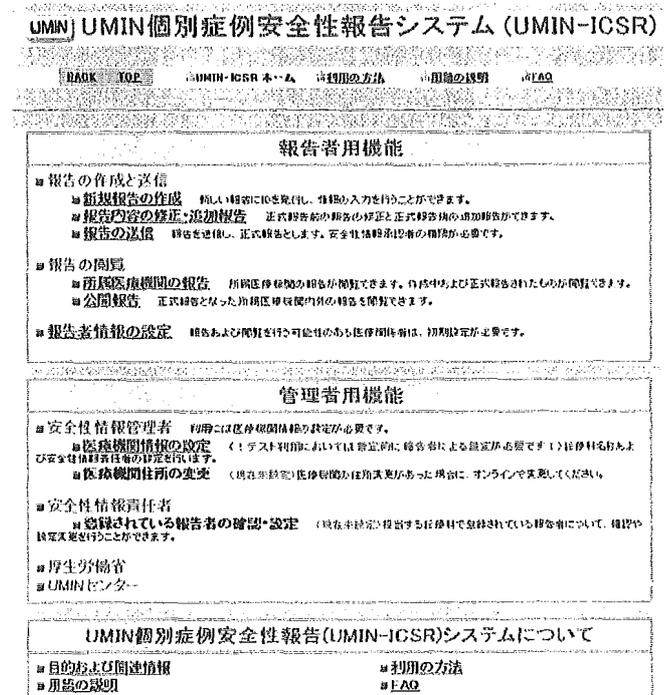


図 1. 医療機関用の UMIN 個別症例安全性報告システムのトップページ

3. 医療機関における安全性報告に関する研究

① 製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報に関する研究

2003 年 10 月から厚生労働省への電子副作用報告が SGML 形式で行われることとなったため、製薬企業は、現在 MS-Excel 形式で医療機関に伝達している ICSR 情報と、規制当局に伝達する SGML 形式の ICSR 情報の 2 つの作成を求められ

ることになった。そこで2004年2月より日本製薬工業協会臨床評価委員会 ESMI (Electronic Standard for Medical Information) 研究会と共同で、SGML形式から医療機関に報告する形式へ変換するツールの開発を行った。また変換されたMS-Accessデータを管理するツールを分担研究者の所属機関において作成した。

② 病院情報システムが稼動する医療施設における安全性報告

現在使用されている安全性報告の記入項目のうち、病院情報システムに蓄積されている情報は、次のとおりである。ただし()内は蓄積されているシステムである。

- ・患者イニシャル、性別、副作用発現時年齢(患者基本情報のシステム)
- ・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)(看護システム、DPC オーダシステム)
- ・原疾患・合併症、既往歴(病名登録システム、DPC オーダシステム)
- ・過去の副作用歴(薬剤部システム)
- ・被疑薬、その他使用医薬品(処方オーダシステム、注射オーダシステム、薬歴システム)
- ・検査値(検査オーダシステム)

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。安全性報告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画面から、必要な情報を適切に選択し、安全性報告にコピー入力できる機能が必要である。また電子カルテシステムの診療記録の記述から情報を抽出して転記する際も同様である。

③ 情報工学的観点からの安全性報告処理システムに関する研究

前年度は安全性報告の入力には、無償配付されているツールを用いたが、本年度は入力機能を開発してシステム内に実装した。またデータベースから安全性報告を検索して、データ入力時と同じ画面で閲覧したり、編集を行うことも可能である。検索時の画面では、エンタティ・リレーションシップ(ER)モデルに基づいて、上位概念から下位概念へとたどってユーザが意図する検索項目で、迅速に検索する機能を開発した。また、データを入力して内部で生成したXMLファイルだけでなく、外部から受領したXMLファイルをデータベースに格納し、内部で生成したファイルと同様の処理

を行うことが可能である。データベースについては、タグのついたXMLインスタンスをそのまま格納する方式を採用した。さらにMedDRA/Jの辞書をデータベース化してシステムに取り込み、コード入力を支援する機能を開発した。入力の際には画面にコード選択用のウィンドウを表示し、そこから選択して容易にコード入力ができる。

D. 考察

1. MedDRAの国際標準用語集としての役割

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)と、MedDRA用語集のデータ互換については米国内の関係者を主体に検討作業が進められる予定であるが、CTCAEも国際標準としての利用実績にあることから、国内からの関心を持つことが必要と考える。SNOMEDについては、2006年4月にFDAが医薬品表示の電子化(SPL: 構造化製品表示)にSNOMEDのサブセットであるProblem listを統制用語集として採用した。また英国では実施医家を対象にしたGPRDというデータベースでSNOMEDを標準用語集に採用している。WHOはeHealth Standardized Terminologyを主体的に開発するという構想において、ベースにSNOMEDを採用することを公表している。電子化医療情報の検討に関しても国際化、国際標準が真剣に検討されている。SNOMEDとその期待される機能、MedDRAとのデータ互換を含む関連について調査・研究を継続することは極めて重要なことと考えている。

医薬品表示については医薬品の副作用/有害事象症例のデータベース記述にMedDRA用語が標準用語集として広く利用されている現状から、MedDRAと医薬品表示の間には合理的で、整合性があり説明可能な関係があるべきで、その標準化が検討されるべきと考えられる。医薬品表示の電子化についての検討を実施する際にも、こうした背景を念頭に置くべきであろう。

2. UMIN個別症例安全性報告システムの開発

2005年より国も医療機関からの電子的報告を受け付けるようになり、また独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下機構)でも、報告された副作用報告の一般への公開を始めた。本研究で開発したUMIN上のシステムでは、国への電子的伝送はまだできていない。UMINの利用資格は認証を確実にしていることから、UMINの報告システムから直接国の電子的副作用報告のゲートウェ

イに送られれば、面倒な電子的認証も必要ないと思われる。本システムではタイムラグがなく、機構からは得られない医療機関からの直接報告を閲覧できる。さらに報告者へのコンタクトの手段も用意されている。本システムに報告することで、当該事象に対する訴訟や医療安全対策上の職務遂行において、必要な措置を果たしたとみなされるようになる。協力者が増えるのではないかと思われる。特に新薬では未知の副作用が生じる恐れが大きい。重点的に本システムを利用して製造販売直後調査を実施するなど、工夫すると良いと思われる。懸念事項としては、情報の公開と個人情報保護であろう。常に一般公開となる前に安全情報責任者が確認して問題のない症例のみを公開するのを徹底するしかない。また UMIN 側でも定期的に公開内容を確認する作業が必要であろう。一方で、報告者による自由な報告を妨げてしまう恐れもある。この点で、安全情報責任者や管理者を設定するか、本研究グループ内で議論したところであるが、最終的には二重に情報内容の安全性と信頼性を増すために、責任者の承認がなければ公開できないようにし、それまでは同一所属機関内のみ閲覧できることとした。

本システムによって企業が把握できていない副作用を早期に発見できる可能性もある。また企業が報告する ICH 様式に準じた項目となっていることから電子的に企業が医療機関からデータを受け取ることで、その後の企業報告を作成するのも容易となると考えられる。これまでにない機能として、医療機関同士が特定の薬剤による副作用がどれだけおきているのか確認でき、お互いに連絡を取り合うことができる。また UMIN 上で一般に公開されるデータを用いてデータマイニング等によりさらに大局的に早期に副作用の危険性をシグナル検出として行えることから薬剤疫学的な研究が国内でも発展できる可能性がある。

3. 医療機関における安全性報告に関する研究

① 製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報に関する研究

製薬企業と医療機関の間の安全性報告伝達において情報技術を活用した効率化を進めても、被験者において発生した有害事象を迅速に検出し、良質な情報を医療機関が製薬企業と厚生労働省に報告しない限り、情報の質が不十分であるという問題は解決されない。問題解決のためには、次の2点の検討が必要と思われる。

- 1) ICSR 情報収集システムの構築
- 2) 治験薬 (あるいは薬剤) 投与との因果関係評

価を行うために必要な情報項目と報告に使用する用語の標準化

② 病院情報システムが稼動する医療施設における安全性報告

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電子化され蓄積されてきており、安全性報告データ入力の際に、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、これらの情報から選択し再利用が容易に行えることを確認した。

また「UMIN 個別症例安全性報告システム」を利用した安全性報告の問題点としては、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て UMIN 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、病院情報システムと UMIN のシステムを、病院情報システムの端末の同じ画面内で検索・表示するには、病院情報システムがインターネット接続されている必要がある。しかし現在のところセキュリティを厳格に保つため多くの病院情報システムの端末はインターネット接続されていない。この解決策としては、病院情報システムとインターネット接続の UMIN を厳格なセキュリティネットワークで接続する方法も検討されるが、UMIN のシステムを病院情報システムの中に1つのシステムとして組み込んで稼動させ、安全性報告の症例情報を蓄積して、一定期間後にバッチ処理として実際のオンラインシステムへデータ転送する方法などが考えられる。

③ 情報工学的観点からの安全性報告処理システムに関する研究

小規模医療施設等で特別な投資をしなくとも、ネットワークに接続された標準的ブラウザを有するパソコンがあれば導入できることを条件として安全性報告処理システムを開発してきた。本研究では、1 件の電子安全性報告を、タグ付の XML インスタンスのままデータベースに登録する方法を採用した。本方式により安全性報告の処理効率が向上することが期待されるが、性能については今後多数のサンプルケースを用いて評価する必要がある。また、入力支援の一端として、安全性報告のデータモデル(エンタティ・リレーションシップモデル)に基づいて、上位の抽象概念から下位の具体的項目に至る階層構造を表示して、利用者が意図する項目を容易に特定し得る方法を開発した。項目数が多く、繰り返し構造を多く持つ電子安全性報告の処理に、ヒュー

マン・インターフェースの研究は重要と考える。

また MedDRA/J のコードによる入力や、検索時の副作用用語の利用を支援するため、MedDRA/J をデータベース化してシステムに組み込み、入力時や検索時に利用できる環境を実現した。しかし MedDRA は有償であり、MedDRA の普及していない病院で本機能を利用することについては、課題が残る。

E. 結論

医薬品安全性情報が、企業、行政、医療機関等を通じて円滑に流れ、安全性情報のより効果的な活用を促進するため、特に医薬品規制用語集 MedDRA の問題と、医療機関等を含む安全性報告の作成・伝達・利用を二つの大きなテーマとして研究を行った。

用語については、医薬品の規制の場における国際標準用語集としての MedDRA の位置付けが明確になるにしたがって、他の標準用語集との関連を含めて利用方法に関する要求が多様になってきている。本年度は、特に MedDRA と SNOMED, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連、および医薬品表示との関連について、検討課題の整理を行った。実質的内容の検討は今後の課題であるが、医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係において、ICH で開発された国際医薬用語集 MedDRA の現在の位置づけと、今後の検討の方向性の一部を示唆することができたと考える。

また医療機関における医薬品安全性報告の問題に関しては、まず、UMIN を利用した Web 型の個別症例安全性情報システムを開発し、本報告書の分担研究において、その機能の詳細を報告している。また、製薬企業から治験実施医療機関に伝達される安全性情報を取り上げ、本研究では、その向上をはかるための課題に取り組み、一連の成果をあげることができた。

さらに、病院情報システムがすでに稼働している診療施設においては、患者基本情報、診療情報などが日常診療を通じて既に電子化され蓄積されている。そこで、蓄積されたこれらの情報を、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、効率的に診療現場から安全性報告を行うための方法を検討した。また、「UMIN 個別症例安全性報告システム」を試行的に利用し、実際の病院情報システムが稼働している病院における安全性報告システム運用の

際の問題点や利用の方法などについて要約した。最後に小規模施設を含む医療施設における安全性情報の利用支援の一環として、標準的なパソコンがあれば稼働する安全性報告処理システムを開発し、本年度の分担研究報告ではデータベースのデータ構造、検索におけるデータモデルに基づいたインタフェース等の開発を行った。

これらの一連の研究成果は、製薬企業、行政、医療機関等の医療分野の関係組織間で、医薬品の安全性情報が円滑に行き来できるための基盤の一翼を担うものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古川裕之. ひと月分厚さ 25cm の有害事象情報とのナイスな付き合い方, pp. 4-9, フレッシュ CRA のためのテキスト 2005 - 治験実施医療機関の実情を知りたくありませんか? - (分担執筆), 薬事新報, 東京. 2005 年.
- 2) 古川裕之. 平成 17 年度国公立大学病院医薬品部職員研修会講義 治験・市販後安全対策の充実-治験における安全性情報伝達における問題点解決への挑戦-. 薬事新報 No.2385, 927-934, 2005.

2. 学会発表

- 1) 河本晃宏, 岡田美保子, 玉井恭子, 内田昌宏, 小出大介, 開原成允: 電子副作用報告処理システムの開発- データモデルに基づいた検索機能を中心として -, 第 25 回医療情報学連合大会論文集, 2005 年, pp.475-476.

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 の国際標準用語集として役割と他の標準用語集との関係の検討

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 MedDRA が医薬品の規制の場での国際標準用語集としての位置付けが明確になるにしたがって、他の標準用語集との関連を含めて利用方法に関する要求が多様になってきている。それらの課題のなかで、SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine), CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連、および医薬品表示との関連について検討課題の整理を行った。実質的な内容検討は今後の課題であるが、ICH で開発された国際医薬用語集の MedDRA が、医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係において、現在の位置づけと今後の検討の方向性の一部を示唆する。

A. 研究目的

昨年度まで、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た 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)との連携の可能性について検討を行ってきた。その中で、「標準病名マスター」から MedDRA へのデータ変換のためのマッピングテーブルの実用化は「利用目的」を特定することで可能性があることが確認できた。しかしながら、実用化検討の実施は適切な試験環境が得られず、本年度は実施していない。

一方、MedDRA が医薬品の規制の場での国際標準用語集としての位置付けが明確になるに従って、他の標準用語集との関連を含めて利用方法に関する要求が多様になってきている。それらの課題のなかで、SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine), CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連、および医薬品表示との関連について検討課題の整理を行った。実質的な内容検討は今後の課題であるが、ICH で開発された国際医薬用語集の MedDRA が、医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係において、現在の位置づけと今後の検討の方向性の一部を示唆する。

B. 研究方法

医薬品の規制の場における、MedDRA の国際標準用語集としての位置付けと、他の標準用語集との関連を含めて利用方法に関する要求が多様になってきていることから、今回は、特に SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine), および CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) と MedDRA の関連、および医薬品表示との関連について検討課題を整理することとした。

C. 研究結果

1. 標準病名マスターと MedDRA (前年度まで検討課題のフォロー)

平成15年度、平成16年度には「MedDRA と標準病名マスターの機能と役割分担およびデータ互換の検討」のサブテーマで、国際標準の医薬品規制のための医学用語集である MedDRA と国内の電子カルテ、病歴管理のための標準用語集である「標準病名マスター」のデータ互換の可能性を探るためマッピングテーブルの作成検討を行った。検討結果は標準病名から MedDRA のマッピングテーブルに関して、利用目的にはよってはほぼ実用に供するレベルが達成できる可能性が確認できた。しかしながら、両用語集の対象範囲および用語の設定ルールが同一でないため、相互に用語集に修正が必要になることも示唆された。可能とされる利用目的は「標準病名マスター」で記述された医薬品の副作用情報などである。ま

た実用化に当たっては目的を明確にしてそれぞれに用語集に必要なメンテナンスを実施することも必要と考えられるため、実用化の具体的検討は平成17年度には実施していない。

2. CTCAE と MedDRA

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) は米国国立がん研究所で開発、維持・管理されている用語集で、がんおよび HIV 関連の臨床試験における副作用/有害事象にコーディングと評価に多用されている。CTCAE の成立の経緯についてはここでは詳述しないが、第3版が現在の最新版で、この用語集は米国内のみでなく欧州および日本国内においてもほぼ同様な目的で利用されている。厚生労働省が通知している「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の中で「有害事象の評価基準は国際的に認知されている基準 (米国がん研究所 (NCI) の CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0) 等を用い有害事象の内容及び重症度を評価する。」と記述されている。

一方、医薬品の副作用/有害事象の規制当局への個別症例報告 (1例報告) では、MedDRA の利用が日本、欧州では、治験段階、市販後段階で義務化されている。米国では規制ルール上では、市販後段階の報告への義務化が提案されているに留まるが、FDA 内部のデータベースを含め実質的な利用は深く浸透している。

このような背景であるため、がんあるいは HIV 関連の臨床試験を実施する日米欧の製薬企業は、同一事象を CTCAE と MedDRA の両方でコーディングする必要がある。CTCAE の他の利用として製薬企業がスポンサーでない研究目的、医師主導の臨床試験のコーディングがあるが、この場合は MedDRA 利用の必然性は低いと考えられている。

従って、MedDRA および CTCAE の両用語集の利用者から両用語集のコーディング時の整合性確保あるいはデータ互換の実現などの要望が高くなっている。

既に 2003 年に CECAE の Base term v.3.0 の Base term から MedDRA のバージョン 6.0 へのマッピングテーブルが作成され提供されていたが、マッピングレベルが MedDRA の PT であること、メンテナンスされていないことを含めて精度に関する不満があり実用とはされていない。この両用語集は同じ医薬品の副作用/有害事象のコーディングに利用されるものであるが、用語集開発のコンセプト異なり、構造も異なるのでデー

タ互換を実現するには大きな困難を伴う。

MedDRA は 5 階層、多軸構造で基本語約 17,000、下層語約 64,000 語という用語集で、“単一医学概念” を用語の単位とするのに対して、CTCAE は基本なる有害事象用語 (Base term) は約 500 語程度であるが、その Base term に重症度区分が付与 (グレード1からグレード5) されている、言わば二次元構造を持った用語集で、従って、Base term とグレードでマトリクス構成される、個々のコーディング対象の医学概念は必ずしも単一ではなく、複数の概念を包含している場合が多い。

このような背景と要望を受けて、両用語集に関する検討が開始されている。まず CTCAE の基本語とも考えられる Base term (有害事象名) を MedDRA 用語にマッピングする検討の結果、不足する用語を MedDRA に追加することが実施された。この用語追加は MedDRA の用語追加のルールおよびプロセスで実施された。その結果、2006年3月1日にリリースされた MedDRA バージョン 9.0 と同時に CTCAE v.3.0 の Base term から MedDRA への LLT (下層語) のマッピングテーブルが提供された。

しかしながら、前述したように CTCAE は各 Base term に重症度を付加した内容がコーディングの対象となる事象であるので、Base term からのみのマッピングでは、CTCAE のコーディング結果を MedDRA とのデータ互換を担保するものとはならない。そこで、両用語集のデータ互換について関係者間の協議で、CTCAE の重症度 (グレード) を踏まえたマッピングがあれば望ましいこと、実用的なマッピングを実現するためには両用語集に何らかのメンテナンス (修正、追加など) が必要であること、などが確認された。その場合、MedDRA が基本ルールとしている“単一医学概念”を基本単位とすることが必要であることも確認された。このコンセプトに従って今後検討が開始されることが、CTCAE にどの程度の改訂を加えることが可能かどうかポイントとなる。これらの検討作業は米国内の関係者を主体に進められる予定であるが、前述したように MedDRA のみならず CTCAE も国際標準としての利用実績にあることから、国内からの関心を持つことが必要と考えている。

3. SNOMED と MedDRA

SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) は米国臨床病理学会が提供する構造化医学用語集である。歴史があり、またいくつかのサブセットが作成され、利用されているが、ICH で開発された MedDRA との関係が関心の対象と

なった契機は、米国内の医療情報の電子化推進のため米国政府が SNOMED の著作権を買い上げて米国内の医療関係者に無償で提供することを開始したことにある。このプロジェクトは 2003 年 -2008 年の年限で実施されるもので、利用されるのは SNOMED-CT という臨床用語のサブセットである。この米国政府に動向に合せ、製薬産業側から有償である MedDRA の利用に対する問題点が指摘された。この問題については副作用/有害事象報告を中心とする MedDRA 利用については ICH での検討内容が理解され、FDA も副作用/有害事象報告制度および内部の安全性データベースでの利用などで MedDRA 利用を継続することを表明しており、一応の決着が見られている。

しかしながら、2006 年 4 月に、FDA は医薬品表示の電子化 (SPL: 構造化製品表示) には SNOMED のサブセットである Problem list を統制用語集として採用したことを公表した。これは、将来医療機関での情報の電子化が進展した場合、製薬企業から提供される情報が共通の統制用語を利用していけば、情報のマッチング、データ互換に容易になり、結果的に電子化された医療情報の有用性を高めて社会的に貢献するとの考えから出発している。この医薬品表示と Problem list の詳細は別項の MedDRA と製品表示で多少解説する。

SNOMED に関する話題は他にあり、英国内で実施医家を対象にした GPRD というデータベースでは SNOMED を標準用語集に採用している。

また、WHO の 2006 年に eHealth Standardized Terminology を主体的に開発するという構想を採用し、そのベースに SNOMED を採用することを公表している。

このように電子化医療情報の検討に関しても国際化、国際標準が真剣に検討されている。MedDRA 自体は医薬品規制という特異的な目的をもったものであり、そのための SMQ (MedDRA 標準検索式: MedDRA でコーディングされたデータベースから安全性情報を検索するための標準検索のための用語グループ) の開発などの特性をもっている。

そのため、電子化医療情報に利用される他の標準用語集とどういう関係を持ち、どう機能を使い分けるかを明示することも必要と考えられている。従って、SNOMED 自体とその期待される機能、MedDRA とのデータ互換を含む関連について調査・研究を継続することは極めて重要なことと考えている。

4. MedDRA 用語と医薬品表示

医薬品の副作用/有害事象の情報処理に MedDRA を利用することは、日本および欧州での行政報告で義務化が開始されていることもあり、既に既定に事実になっている。米国では法規制上での義務化はまだ提案に段階にあるが、規制当局内部のデータベース利用の実績もあり事実上の標準辞書の位置を得ている。また、多くの ICH 地域以外も対象にする WHO のモニタリングシステムにおいてもデータベース上の標準辞書を MedDRA にすることが決定されている。

こうした背景から医薬品の副作用/有害事象の情報は各規制当局、製薬企業において MedDRA でコーディングされ、伝達 (報告) され、蓄積されている。新規に発生し報告される情報および蓄積した情報から、医薬品の安全性の関係するいろいろの活動が開始される。シグナル検出、データマイニングといわれる手法を含め、最終的には医療関係者あるいは患者に対する情報提供も含まれる。従って、MedDRA 利用のある意味での最終目標はこうした最終目標に至るまでのプロセスに合理性、整合性、透明性を与えるかということに設定することも必要な要素ではないかと考えられる。このような医薬品の安全性に関する活動にトリガーを与える、あるいは結果として反映するものが「医薬品表示」ではないかと考えられる。

従って、MedDRA でコーディングされた医薬品の副作用/有害事象症例データと医薬品表示の間には説明可能な合理的関係があるべきと考えられる。しかしながら、現時点ではこうした判断は個々の企業あるいは規制当局で個別に実施されていて標準化されてはいない。副作用/有害事象をコーディング (記述) する用語集として MedDRA の位置が明確になるにつれて、企業間の考え方の差が明らかになることもあり、問題点であると指摘されることもある。

現時点での医薬品表示と MedDRA 用語の関係について議論を調査検討した。MedDRA が関係する医薬品表示としては、副作用/有害事象以外に、適応症、禁忌などの疾患情報もあるが、以下では医薬品表示を副作用/有害事象に限定するが、適応症、禁忌などの疾患情報についてもほぼ同様の考え方に立つことができると考えられる。

4-1. 医薬品表示内容に対する要請

後述するように欧州では SPC ガイドラインで副作用の記述に MedDRA 用語の使用が要請されているが、国内および米国では、MedDRA 用語自体は医療関係者に対するコミュニケーション

用語としては適切でないとする意見が多い。その主な理由は情報粒度が細かく、MedDRAを使用すると冗長となるとするものが多い。医療関係への情報伝達はコミュニケーションであるので、基本的には受け手が理解しやすい自然言語を使用すべきであり、MedDRAを含めた統制用語集の利用は強制すべきでない、とする意見も多い。

4-2. 欧州の現状

欧州の医薬品表示については日本の添付文書に相当するSPC (Summary of Product Characteristics) が法規制で要求されている。このSPCの記述に関するガイドラインは2005年10月に改訂されている。今回の改訂の前のバージョンである1999年12月の版で、既にMedDRAの利用に関する記述があるが、2005年10月に改訂でより明確な記述となった。MedDRAの利用に関する内容としては、①医薬品の副作用の記述にはMedDRA用語を用いる、②記述に用いるMedDRA用語レベルは原則としてはPT(基本語)が適切であるが、場合によってはより詳細な下層語(LLT)またはより上位のグループ用語である高位語(HLT)を用いても良い、③用語の配列順にはMedDRAの器官別大分類(SOC)の国際合意順を用いる、④関連する用語を理解しやすいように、器官別の用語とそれに関連する臨床検査結果用語は発現部位のSOCにまとめて記述する、また、NOSおよびNECなどの表現はSPCには適切でない、⑤用語を適切なグループで記述することは必要で、そのためad hocなグルーピングを作成して利用しても良い、などがある。

欧州がSPCのガイドラインにMedDRAの利用を記述しているのは、MedDRAの多言語機能にあり、MedDRAを利用することでその翻訳版をそのまま利用することが可能になることが期待されている。ちなみに現時点でMedDRAは英語と日本語以外に欧州言語6カ国語の翻訳版が提供されている。

4-3. 米国の現状

米国内での医薬品表示に関する議論として、MedDRAの利用はコミュニケーションの意義、目的から問題点があるという指摘は前述のとおりである。一方、米国では医薬品表示の電子化が検討されており、既に一部ではFDAへの提出が開始されようとしている。これがSPL(Structured Product Labeling)である。このSPLの中では情報の記述に特定の用語集を利用することが要請されている。2006年の4月にFDAはSPLの“ハイライト”の部分の適応症と副作用の記述の統制用語集として、SNOMEDの

サブセットである“Problem List”を採用すると公表した。その結果、米国内の医療機関が無償で利用可能なSNOMEDのデータと整合性をもって利用することが可能になると説明されている。この公表を受けて幾つかの議論が生じているが、その中では、公開されている“Problem List”は十分でなく医薬品の副作用/有害事象を表現するのに必要な内容を具備していない、今回提示された利用目的に合わせたメンテナンスがどこでだれが責任をもってするのか明示されていない、など基本的な検討が十分になされていないとするものが多く含まれている。一方、MedDRA用語との関係においては、MedDRA用語から“Problem List”へのマッピングを行うことが提案されており、そうすることで、副作用/有害事象症例情報と医薬品表示の間の関係が成立できるとされている。今回利用が要請されているのは“ハイライト”の記述に関してのみであるが、ハイライトが医薬品表示のエキスであることを考えると与えるインパクトは大きい。従って、このマッピングを精度よく作成してメンテナンスすることが出来れば、MedDRAでコーディングされた症例情報と医薬品表示全般との間のリンクが果たせることが期待されている。

この“Problem List”の医薬品表示への適用は公表自体が唐突であったことも含めて、問題点が多くあるようであるようで、方針自体の変更、修正も考えられるが、注目が必要である。

4-4. 国内の現状

国内では、2004年3月に出された厚生労働省のMedDRA利用に関する通知では、医薬品表示にMedDRA用語を利用しても差し支えないと表現されている。但し、一般的には前述のようにMedDRA用語自体は日本国内での医薬品表示に利用することはその冗長性を含めて問題点が多いと指摘されている。現時点での国内の医薬品表示はMedDRA以前に利用されていた「厚生省監修：副作用用語集(JART)」の用語で統制されていた訳ではなく、表示自体の国内標準化は検討されていなかった。表示自体の標準化あるいは副作用記述との関連性に関する問題提起は従来からあったが、何らかの結論を得るところまでは至っていない。

4-5. 検討状況および将来方向

上記の日米欧の状況に加え、ICHの検討課題の候補として、医薬品表示と関連するCCDS

(Company Core Data Sheet) 作成の

“Listedness”の判断基準とMedDRA用語の関係を調和しようとする提案がある。この検討課題

は MedDRA の技術的要件を検討する BRP (Blue Ribbon Panel) 会議で検討され候補トピックに挙げられたものであるが、現在まだ ICH の場での検討課題になるかどうか決定されていない。現在欧州製薬協 (EFPIA) で実施された事前のベンチマークテストで、会社によりこの “listedness” の判断基準が異なっていることが示唆されており、MedDRA から出発する判断基準としてガイドラインがある方が望ましいと考えられる。

この章の最初で述べたように、医薬品の副作用/有害事象症例のデータベース記述に MedDRA 用語が標準用語集として広く利用されている現状から、MedDRA 用語と医薬品表示の間には、合理的で、整合性があり、説明可能 (透明性のある) な関係があるべきで、かつ、その標準化が検討されるべきと考えられている。また、医薬品表示の電子化についての検討を実施する際にもこうした背景を念頭に置くべきと考えられる。そのため検討状況を調査検討したので報告する。

D. 考察

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) は米国国立がん研究所で開発、維持・管理されている用語集で、がんおよび HIV 関連の臨床試験における副作用/有害事象にコーディングと評価に多用されている。がんあるいは HIV 関連の臨床試験を実施する日米欧の製薬企業は、同一事象を CTCAE と MedDRA の両方でコーディングする必要がある。両用語集は同じ医薬品の副作用/有害事象のコーディングに利用されるものであるが、用語集開発のコンセプト異なり、構造も異なるのでデータ互換を実現するには大きな困難を伴う。このような背景と要望を受けて、両用語集に関する検討が開始されている。MedDRA のみならず CTCAE も国際標準としての利用実績にあることから、国内からの関心を持つことが必要と考えている。

SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) は米国臨床病理学会が提供する構造化医学用語集で、米国政府が SNOMED の版権を買い上げて米国内の医療関係者に無償で提供することを開始した。このプロジェクトは 2003 年-2008 年の年限で実施され、利用されるのは SNOMED-CT という臨床用語のサブセットである。この米国政府に動向に合せ、製薬産業側から有償である MedDRA の利用に対する問題点が指摘された。電子化医療情報に利用される他の標準用語集とどういう関係を持ち、どう機能を使い分けるかを明示

できることも必要と考えられている。従って、SNOMED 自体とその期待される機能、MedDRA とのデータ互換を含む関連について調査・研究を継続することは極めて重要なことと考えている。

次に、現時点での医薬品表示と MedDRA 用語の関係について議論を調査検討した。MedDRA が関係する医薬品表示としては、副作用/有害事象以外に、適応症、禁忌などの疾患情報もあるが、医薬品表示を副作用/有害事象に限定すると、適応症、禁忌などの疾患情報についてもほぼ同様の考え方に立つことができると考えられる。

E. 結論

医薬品の副作用/有害事象症例のデータベース記述に MedDRA 用語が標準用語集として広く利用されている現状から、MedDRA 用語と医薬品表示の間には、合理的で、整合性があり、説明可能 (透明性のある) な関係があるべきで、かつ、その標準化が検討されるべきと考えられている。また、医薬品表示の電子化についての検討を実施する際にもこうした背景を念頭に置くべきと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 口頭発表

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

診療情報からの安全性情報の導出（UMIN を利用して）

分担研究者 小出大介 東京大学 特任助教授

研究協力者 木内 貴弘 東京大学医学部附属病院 教授
久保田 潔 東京大学医学部薬剤疫学講座 客員助教授
松葉 尚子 東京大学医学部附属病院 助手

研究要旨 医薬品の副作用は医療現場で発生しており、その発生源である医療機関から質の高い報告があがることはその後の安全対策のために意義深い。本研究では医療機関から国への医薬品の副作用報告を支援し、また副作用の早期発見・予防に役立てられる情報インフラを構築する目的で、UMIN 上に医薬品の個別症例安全性報告システムを構築した。

本システムは最低限必要な項目を入力する基本画面と、さらに可能な情報を入力する詳細画面との 2 段階として、入力者の負担軽減に努めた。そして安全性情報管理者、責任者、報告者と 3 種類の権限を設定し、この点報告者の自由な報告を妨げてしまう恐れがあるが、個人情報保護上問題のある報告をブロックするとともに、質の高い報告が公開されるよう配慮された。

また他のシステムに比べタイムラグが極めて少なく、通常得られにくい医療機関の報告を閲覧できるメリットがある。そして必要であれば直接匿名の報告者にコンタクトをとり詳細な情報を得ることもできる。今後製造販売直後調査などにターゲットを絞るなど工夫の上で、報告された情報をもとにデータマイニングなどにより副作用の可能性をいち早く発見・予防して、本システムが公衆の医薬品安全対策に寄与できるようになることが期待される。

A. 研究目的

我が国の製薬企業から国への副作用報告は、2003 年 10 月末より全て電子的に行われることになり、現在年間約 25,000 件の報告がなされている。医療機関から国への副作用報告については、1997 年にそれまでのモニター病院のみとした制限がはずれ、どの医療機関からも報告ができるようになり、さらに 2003 年 7 月に改正薬事法が施行され、医療関係者から国への直接の副作用報告が義務化された。しかし医療機関から国への副作用報告は、現在年間約 5000 件と、企業からの報告の約 1/5 に留まっている。医療機関で生じる医薬品の副作用の多くは企業を通じて報告されているとはいえ、副作用が起こっているのは臨床現場であり、その現場から正確な報告があがることは、その後の国での評価や医療機関へのフィードバックにおいても良質な情報が得られることにつながると考えられる。医療機関からの副作用報告を支援する意味で、情報技術を活用し、電子的に報告が可能となることは有益と考える。また医療機関においては電子カルテ等の電子化も推進されており、データの転記による誤記等を防ぐ意味でも電子的にそのまま報告できることが望ましい。また医療機

関同士でも、ある特定の薬剤でどの程度の副作用が起きているか互いに確認したり、報告された副作用情報を利用してデータマイニング等の手法を適用し、副作用の可能性をいち早く検出するシグナル検出等を試みたりして、副作用の早期発見・予防に役立てられれば、人々の安全を守る意味でも好ましいであろう。

そこで本研究ではそのような医療機関から国への医薬品の副作用報告を支援し、また副作用の早期発見・予防に役立てられる情報インフラを構築する目的で、大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN: University Hospital Medical Information Network Center)の基盤を利用した電子的副作用報告システムを開発した。

B. 研究方法

UMIN 上の Web ベースのシステムとすることにした。副作用報告様式は、現行の医療機関から国への副作用報告に利用されている紙のフォームをもとにする。このフォームは企業から国への副作用報告の様式である ICH E2b/M2 ガイドラインに準拠した項目からさらに厳選された項目となっている。報告する副作用は市販後の個別症例安全性報告としている。全ての項目を