

様式A-1 (7)

厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

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

フリカナ 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 15 年度から実施した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 26,902,000 円也 (※研究期間の総額を記載すること。)
(うち間接経費 円)

1. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙 (別添1のとおり)
2. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書目次 (別添2のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書 (別添3のとおり)
4. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添4のとおり)
5. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
(総合研究報告書の中に書式に従って記入すること。)

(作成上の留意事項)

1. 「4. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌は、その刊行物又は別刷り一部を添付すること。
2. 「1. 厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書表紙」から「4. 研究成果の刊行に関する一覧表」までの報告書等、及び「4. 研究成果の刊行に関する一覧表」に記入した書籍又は雑誌の刊行物又は別刷りは、一括して製本すること。ただし、一冊に製本することが困難な場合は複数の分冊ごとに製本することとし、各々の分冊に表紙を付けるとともに分冊の番号 (1/n冊, 2/n冊, 一等) を表示すること。(総合報告書のみ一括して製本することとし、総括・分担研究報告書と一緒に製本しないこと。)
3. 総合研究報告書 (当該報告書に含まれる文献等を含む。以下本留意事項において同じ。) は、国立国会図書館及び厚生労働省図書館並びに国立保健医療科学院ホームページにおいて公表されるものであること。
4. 研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとすること。
5. その他
 - (1) 手書きの場合は、楷書体で記入すること。
 - (2) 氏名は、自署又は記名押印で記入すること。
 - (3) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

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（H16-医薬-053）

平成15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 開原 成允

平成18年(2006)年3月

目 次

I. 総合研究報告	
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
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	14
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）
総合研究報告書

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）医療情報システム開発センター顧問

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。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、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年計画で実施した。具体的には、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。

まず、用語の問題については、ICHでは医薬品規制用語集MedDRAが開発されており、一方医療機関用には標準病名集がある。そこで、MedDRAと標準病名集の関連性を明確にし、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した。また医薬品の規制の場での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。そこで、MedDRAと他の国際標準用語集等との関連について検討し医療情報全般の電子化、国際化、標準化との関係の上での、MedDRAの位置づけと今後の方向性を検討した。次に、医療機関における医薬品安全性報告の問題としては、まずUMIN（大学病院医療情報ネットワーク研究センター）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。また治験における安全性情報の問題として、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、管理、伝達の具体的な方法を検討し、標準的情報項目の電子媒体による伝達と情報管理ツールの運用試験を実施した。さらに、病院情報システムが稼動する診療施設では診療情報が日常診療を通して大量に電子化され蓄積されている。こうして蓄積されている診療情報を背景とした安全性報告のあり方について検討した。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、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研究を行った。

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
小出大介 東京大学大学院 特任助教授
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副薬剤部長
熊本一朗 鹿児島大学大学院 教授
岡田美保子 川崎医療福祉大学 教授

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が開始された。安全性報告は日米EU医薬品規制調和会議(ICH)で策定された様式に準拠している。一方、医療機関においては、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、ICHの安全性報告は導入されていない。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、安全性報告における用語についてはICH

のMedDRA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。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り、その主な利用者は医療機関である。製薬企業、行政、医療機関にわたる円滑な情報の流れを実現するため、両用語集の関連性を検討することとした。また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ことから、特にMedDRAとSNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) , CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) との関連について検討した。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。企業からの医薬品安全性報告は、治験、市販後ともICH準拠の仕様に則り、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は、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。安全性情報がより円滑に流れ、共有化されるためには、医療機関からの安全性報告の電子化、仕様の統一が必要である。そこで、本研究では大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)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。また、医療施設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をテーマとして、その向上をはかるための研究に取り組んだ。また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。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こととした。

B. 研究方法

1. 医療情報と医薬品規制用語集MedDRA

初年度は、ICHで作成されたMedDRAと、(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)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、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した。平成16年度はMedDRAと標準病名マスターそれぞれの同意語・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とから、維持管理方法までも含めて提案した。最終年度は、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した。

2. 医療機関からの医薬品安全性報告

(1) UMINを利用した個別症例安全性報告システム

大学病院医療情報ネットワーク(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、ワーキンググループを組織し研究開発に取り組むこととした。平成16年度、17年度にかけて、UMINを利用した医薬品安全性報告システムを開発した。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様式をもとにした。また、研究期間を通じて、ICH 医薬品安全性報告の仕様改訂の

動向を調査し、国内における電子安全性報告制度上の問題について検討した。

(2) 病院における薬剤部門の観点からの検討

初年度は、治験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、依頼者と医療機関の立場の違いから生じる必要と考えられる項目の相違を明確にし、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。検討は、ICH 個別症例安全性報告の仕様との整合性を図りながら行った。平成16年度は、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。さらに、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した。

(3) 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

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。そこで、分担研究者が所属する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した。さらに、病院情報システムにおいて蓄積された情報に基づいて、安全性報告の作成・利用を行う具体的方法を検討した。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した。

(4) 医療施設等における安全性情報処理システムと利用者支援

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。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、ソフトウェアシステムを開発することとした。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した。初年

度は、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て開発したが、これを改良、機能拡張して、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. 医療情報と医薬品規制用語集MedDRA

まず、国内における問題として、MedDRAと標準病名マスタの関連について検討した。MedDRAは副作用情報の伝達・蓄積に関する国際標準として定着しつつあり、利用者の大半は製薬企業である。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り、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。一方、標準病名マスタ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。製薬企業のユーザはほとんどいない。レセプト病名に対しては十分な配慮がなされているが、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。そこで、平成15年度はMedDRAと標準病名マスタに含まれる日本語表記をユニークに整理して比較した。使用したのはMedDRAバージョン6.0、標準病名ver. 2.12である。MedDRA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。LLTはPTの同意語、同義語および準同義語とされている。原則として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るため、日本語表現のみではユニークとはならない。そこで、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用いて、日本語用語としてユニークなデータセットを作成した(全部で40,336語)。標準病名マスタ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ているため、両者をあわせて検討しユニークなデータセットを作成した(35,568語)。その結果、機械的に文字列が完全に一致するのは5,734語あり、MedDRA用語を母数とすると割合にして14.2%、標準病名を母数とすると16.4%であった。両用語集の構造上の定義では、MedDRAのPTと標準病名の基本語が独立した医学概念を表すと考えられるため、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からみて13.2%(2,152/16,337)、標

準病名からみて11.1% (2,152/19,354)であった。また両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」の一致率は、MedDRAからみて24.3%、標準病名からみて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）などについて処理した後では、一致率はMedDRAからは30.2%、標準病名からは33.8%であった。

平成16年度は「標準病名マスタからMedDRA/Jへ」の方向で、表現の正規化など必要な事前処理を行った後の用語対用語について、一致・不一致の検証を行った。使用したのはMedDRA/Jバージョン7.1、標準病名マスタver2.31である。一意の用語を抽出するため前年度と同様の事前処理を行い、MedDRA/Jの42,904語（LLTレベル）、標準病名マスタ31,477語（19516病名表記=19516概念）を採択した。以下に検証手順の概略を示す。

- ① 表現の正規化などの必要な事前処理を行う。
- ② 両者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。

標準病名マスタの病名表記から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詳細な調査を行ったところ、病名表記は合計822件で、①から④までの処理でマッピングできなかったのは65件あった。これ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。ただし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。

平成17年度は、MedDRAの国際標準用語集としての役割について、特にCTCAE、SNOMED、医薬品表示との関連の上で、検討した。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/有害事象のコーディングと評価に多用されている。米国内の他、欧州、日本国内においてもほぼ同様の目的で利用されている。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り、両用語集の整合性やデータ互換の実現などの要望が高まっている。両用語集に関する検討は既に開始されており、2006年3月にリリースされたMedDRAバージョン9.0と同時にCTCAEv.3.0のBase termからMedDRAのLLTへのマッピングテーブルが提供された。しかしBase termだけから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、さらなる検討作業が進められる予定となっている。

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ある。米国政府が医療情報の電子化推進のため版権を買い上げて、米国内の医療関係者に無償で提供することを開始した。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であるSPL（Structured Product Labeling、構造化製品表示）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を統制用語集として採用したことを公表した。またWHOは2006年、eHealth Standardized Terminologyの開発構想においてベースにSNOMEDを採用することを公表した。MedDRAと電子化医療情報に利用される他の標準用語集との関係、機能の使い分けを明示できることも必要と考えられ、今後とも調査研究を継続することが重要である。

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）が法規制で要求されているが、SPCガイドラインで副作用の記述にMedDRAの使用が要請されている。米国ではSPLのハイライトに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。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が、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（透明性のある）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. 医療機関からの医薬品安全性報告

(1) UMINを利用した個別症例安全性報告システム

本研究期間を通じて、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を基盤とした医療機関からの医薬品

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、現行の紙ベースの「医薬品安全性情報報告書」に準じた形とし、項目ごとの属性は、ICHの個別症例安全性報告書の仕様に極力あわせることとした。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。利用者区分の他に、オプションとして管理者区分を設けた。管理者区分は、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られている。管理者機能については、予め権限を有する管理者・責任者によって設定する必要がある。あらかじめUMIN側へ連絡の上、設定することとなる。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択できるようにしている。

新規報告に際しては必須項目として、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。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・印刷ボタンにより、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とになる。ただし公開される場合は情報が限定され、患者の年齢は年代や小児などの表記に、被疑薬は一般名のみ、さらに報告された医療機関も都道府県名のみとなる。公開された報告の閲覧では、報告者への問い合わせ機能が用意されている。

(2) 病院における薬剤部門の観点からの検討

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。また各情報項目に入力ルールを設定した。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。

① 電子的伝達に関する製薬企業に対する調査

製薬企業46社を対象として医療機関への電子的伝達に関するアンケート調査を行った。医療機関への電子伝達については「大変良い」と「どちらかというが良い」を合わせて65%で良いと回答した。「紙媒体が良い」はどちらかというといひも含めて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」とした。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、製薬企業から分担研究者が所属する施設(金沢大学医学部附属病院)への安全性情報8804症例について検討した(取り下げ症例を除く)。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%)、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。試験薬別にみると、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%を占めた。また、その5試験薬すべてが海外で既に市販されており、うちの2つは現在、分担研究者の所属機関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」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%で、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。

③2003年10月から厚生労働省への電子策作用報告が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。

(3) 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

病院情報システムが稼動する病院における医薬品安全性情報について分担研究者が所属する鹿児島大学医学部附属病院を例として検討した。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()内は情報が蓄積されているサブシステムである。

- ・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によりリンクされ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。

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、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。

(4) 医療施設等における安全性情報処理システムと利用者支援

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、標準的パソコンがあれば導入可能な安全性情報処理システムの研究開発を行った。平成15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、平成16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や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. 医療情報と医薬品規制用語集MedDRA

平成15年度は前年度の研究結果を基に、MedDRAと標準病名マスタの間の、より精度の高いマッピングテーブルを開発した。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。平成16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一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く、また現在標準病名マスタの維持管理機関が、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同領域を選んだ。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、「標準病名マスタからMedDRA/Jへ」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。

最終年度は、MedDRAの国際標準用語集としての役割について検討した。CTCAE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）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ており、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。電子化医療情報において、国際化、国際標準が真剣に検討されている今日、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られる。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。

2. 医療機関からの医薬品安全性報告

(1) UMINを利用した個別症例安全性報告システム

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と、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ため、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の工夫が考えられる。懸念事項として情報の公開と個人情報保護がある。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。

(2) 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46社からすべて回答を得た。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。SGML形式での伝達は「可能である」と「検討の余地あり」あわせて90%を超えた。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」とした。

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。試験薬別では、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が全症例の56%を占めていた。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」または「評価不能」が86%以上であった。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、製薬企業の87%は異なる評価で、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、報告医師の38%は異なる評価で、うち63%は「否定できない」と評価した。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。

③ 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策作用報告がSGML形式で行われることとなったため、製薬企業は、従来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。

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点の検討が必要と考えられる。

- 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

(3) 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

医療機関においては、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報告を行うことが重要である。すでに病院情報システムに蓄積されてきた患者基本情報や診療情報を、安全性報告に利用できるか、項目を対比することで検討したところ、安全性報告に必要な項目の多くが病院情報システムに蓄積されてきており、安全性報告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により検索でき一元的に表示できれば、これより選択して再利用が容易に行えると考えられた。

また「UMIN個別症例安全性報告システム」を利用する場合を考えると、病院情報システムの関連データを表示し、必要な情報をUMINのシステムにコピーできる機能が必要である。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が、現在多くの病院では情報システムをセキュリティ上、インターネット接続していない。これについては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）、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。

(4) 医療施設等における安全性情報処理システムと利用者支援

医療施設などを含む、安全性報告の円滑な流れを支援する上では、情報技術環境を問わずに所定の電子仕様による安全性報告を作成できるような仕組みも必要である。そこで、特別な設備をしなくとも、標準的ブラウザを有するパソコンがあれば利用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。初年度は、無償配布されている入力ツールを用いて、安全性報告の作成、蓄積・管理、利用支援をはかるシステムを開発したが、より柔軟な操作環境とするため、入力支援機能を開発した。また、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。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、特に医療の現場ではヒューマンインターフェースの研究は重要である。本方式により効果的なユーザ支援をはかることができると期待されるが、今後、具体的使用により客観的に評価する必要がある。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は有償であると共に、病院では普及しておらず、ユーザ支援は今後の課題である。

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・利用の問題を二つの大きなテーマとして研究を実施した。

用語については、標準病名マスタとMedDRA/Jについて、マッピングテーブルを作成した。結果を要約すると、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、利用の可能性が高いと考えられる標準病名マスタからMedDRA/Jへのマッピングテーブルを検討した。結果として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。

- ②マッピングテーブルの作成には、利用目的を明確にすることも必要である。副作用記述データの変換に特化することにより、精度を上げることが期待できる。
- ③「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作業を実施することなどが想定される。
- ④本研究で対象とした標準病名マスタの病名表記(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合理的であり、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、新版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。

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。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。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。

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える。

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、平成17年度の分担研究報告において、その機能の詳細を報告した。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を取り上げ、その向上をはかるための課題に取り組み、一連の成果をあげた。さらに、病院情報システムがすでに稼動している診療施設における安全性報告について検討した。病院情報システムが稼動している場合、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。また通

常は様々なサブシステムに安全性報告に必要な情報が分散して格納されていると考えられる。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点で有効に活用することで、迅速かつ正確な安全性報告を遂行することができると考えられる。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。最後に医療施設における電子安全性報告の作成・利用支援の一環として、情報技術環境を問わずに小規模施設等でも利用し得る安全性報告処理システムを開発した。本システムは、特別な設備をしなくとも標準的パソコンがあれば稼働することを条件として開発しており、特にデータベースのデータ構造、データモデルに基づいたユーザインタフェース等について研究開発を行った。

医薬品安全性情報の電子伝達の仕組みを支える、これら一連の研究成果は、製薬企業、行政、医療機関等、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であり、国の医薬品安全対策に貢献するものとする。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古川裕之, 内瀧将宏, 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.
- 5) 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.
- 6) 村永文学, 熊本一朗, 宇都由美子, 宇宿功市郎, 下堂藺権洋: 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 古川裕之. 平成17年度国公私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.
- 10) 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.

2. 学会発表

- 1) Mihoko Okada, Kihira Tetsunari : Esubmission and eCTD- regulatory updates from Japan, DIA, EDM, Philadelphia, Feb., 2004.

別添4

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古川裕之, 内瀧将宏, 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巻1号	7-12	2003
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巻2号	140-146	2003
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巻3号	228-234	2003
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巻1号	78S	2003
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巻 (Suppl.)	778-779	2004
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 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		4-9	2005
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	薬事新報	No.2385	927-934	2005

別添 4

	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				
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		475-476	2005

フォーラム

臨床試験における有害事象情報の効率的な提供システムの構築

古川 裕之^{*1,2,3} 内 瀉 将 宏^{*4} 松 嶋 由 紀 子^{*1,2} 長 田 幸 恵^{*1,2}
横 山 英 子^{*1,2} 石 崎 純 子^{*1,2} 清 水 栄^{*4} 神 谷 晃^{*3,5}
宮 本 謙 一^{*1,2}

(受付：2002年4月8日)

1. はじめに

有害事象に関する情報は、被験者が治験への参加あるいは継続参加の意思決定を行うために、また治験審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) が施設内で実施している治験についてその継続の可否を判断するために重要である。しかしながら、IRBで有害事象の審査を行う際の統一された基準がなく、その対応に苦慮している治験実施医療機関 (以下、実施医療機関) は少なくない。

金沢大学医学部附属病院 (以下、本院) では、これまで実施医療機関における有害事象の情報管理上の問題点についての分析を行い¹⁾、さらに治験依頼者 (以下、依頼者) における有害事象情報の管理体制について調査を行ってきた²⁾。

この一連の研究を通して、実施医療機関は膨大な有害事象情報の管理と IRB における審議に多くの時間を費やしていること、また依頼者は有害事象情報を実施医療機関に報告するときに実施医療機関ごとに異なる報告様式、報告基準、報告期限を求められるため、その対応に苦慮していることが明らかになった。

これらの問題点解決のために、本院では 1997 年から表計算ソフト (Microsoft Excel[®]: MS-Excel) を用いて、有害事象情報のデータベース化を行っている³⁾。また、すべての有害事象を ① 未知・既知、② 重篤度、③ 因果関係の有無の 3 要素から分類¹⁾し、被験者の意思に影響を与えると判断された事象について、治験責任医師に治験継続の可否、被験者への情報伝達方法などの意見・評価を求め、IRB で審査を行っている。

一方、日本製薬工業協会 (以下、製薬協) は 2001 年から、有害事象情報の管理と情報伝達の効率化を目的

とした医療機関への情報伝達方法についての検討を開始し、モデル案の作成を進めている。しかしながら、依頼者と実施医療機関がそれぞれの立場で対応策を検討するだけでは限界があり、膨大な有害事象情報を評価し効率的に管理するためには、両者の協議を通して整合性を図り、具体的な解決策について合意を形成する必要があると思われる。

今回、有害事象情報の効率的な管理と伝達における問題点を解決するために、情報技術の利用を前提とした医療機関側と依頼者の双方が合意できる効率的な情報管理および情報伝達方法のモデルについて提案を行う。

2. 本院に提供された有害事象情報の分析

1999 年 9 月から 2001 年 12 月の 28 カ月間に治験依頼者から本院に提供された有害事象情報 (4,185 症例) を、発生場所、検出時期 (治験中・市販後)、因果関係の評価に基づいて分類し、有害事象情報の内容について分析した。

調査期間内 (1999 年 9 月～2001 年 12 月の 28 カ月間) に依頼者から本院に提供された有害事象の情報受付件数は 16.4 回/月、報告症例数は 4,185 症例 (149.5 症例/月) であった (Fig. 1)。提供された有害事象情報のデータベース化は治験コーディネーター (CRC) が担当し、その所要時間は約 500 分/月であった。

有害事象を発生場所で分類すると、「国外」での発生が 90.1% (3,770 症例)、「国内」が 9.9% (415 症例) と、国外で発生した有害事象の報告が大半を占めている。また、有害事象の検出時期 (治験中・市販後) で分類すると、市販後に検出された有害事象は、国内で

* 本論文の主な部分は、第 22 回日本臨床薬理学会年会 (2001 年 12 月、横浜) において発表

キーワード: adverse event, information technology, clinical trial, transmission system

*1 金沢大学医学部附属病院薬剤部 〒920-8641 金沢市宝町 13-1

*2 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター *3 日本病院薬剤師会臨床試験対策特別委員会

*4 金沢大学大学院自然科学研究科医療薬剤学 *5 山口大学医学部附属病院薬剤部

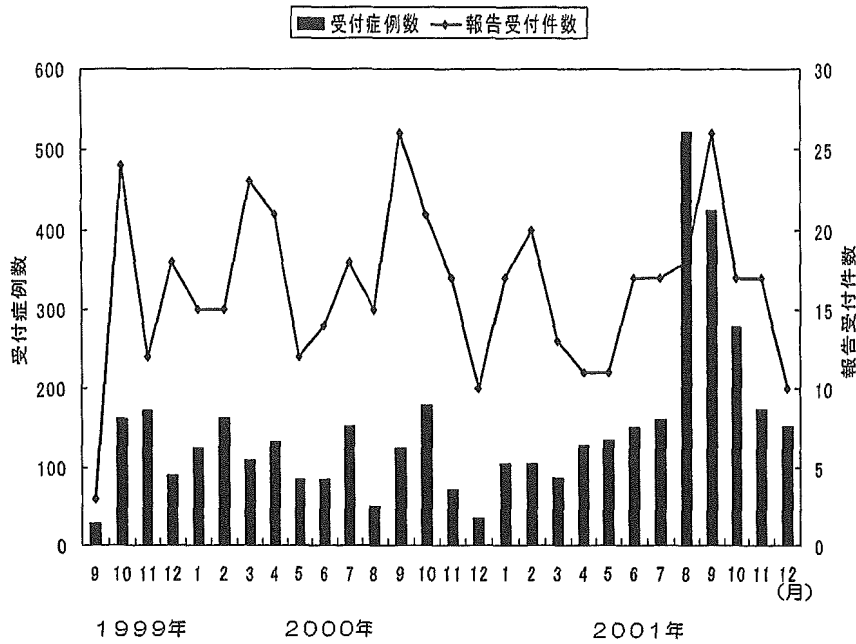


Fig. 1 本院に報告された有害事象情報の月毎集計 (1999.9~2001.12)
 合計：4,185 症例 (平均報告受付数：16.4 回/月, 平均報告症例数：149.5 症例/月)

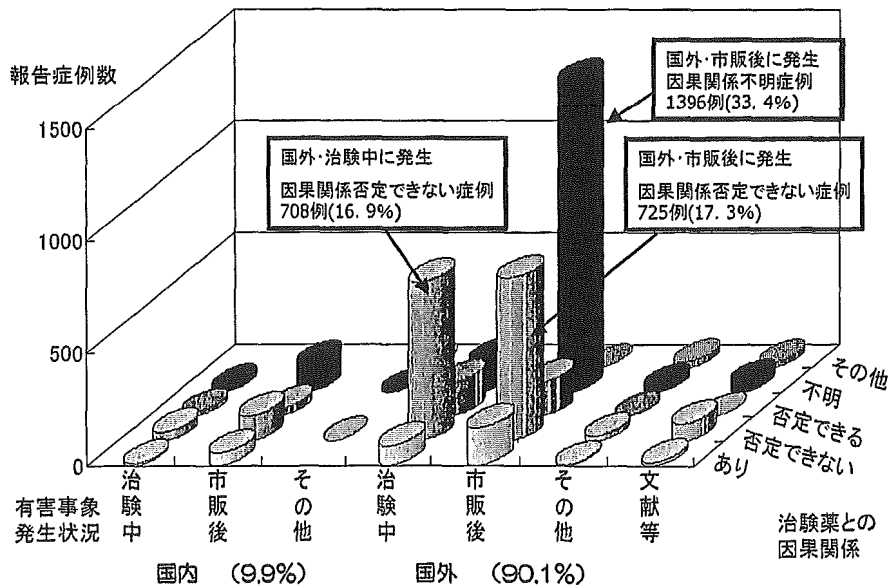


Fig. 2 本院に報告された有害事象報告の発生場所・検出時期・因果関係の評価による分類
 (4,185 症例：1999.9~2001.12)

は全体 (415 症例) の 77.8% (323 症例), 国外では全体 (3,770 症例) の 64.6% (2,439 症例) とともに高い割合を示した (Fig. 2).

因果関係の評価結果で分類すると、「因果関係が不明」である症例は国内外全体 (4,185 症例) の 41.8% (1,749 症例) を占めていた。これを治験中と市販後, 国内と国外で細分類すると, 治験中の検出された有害事象 (1,163 症例) では、「因果関係不明」が国内で 18

症例, 外国で 138 症例と全体 (1,163 症例) の 13.4% (156 症例) であるのに対し, 市販後に検出された有害事象 (2,762 症例) では, 「因果関係不明」が国内で 126 症例, 外国で 1,396 症例と全体 (2,762 症例) の 55.1% (1,522 症例) となり, 4 倍以上の割合を占めている。とくに国外の有害事象で, 治験中と市販後で「因果関係不明」の割合に大きな差が認められる。

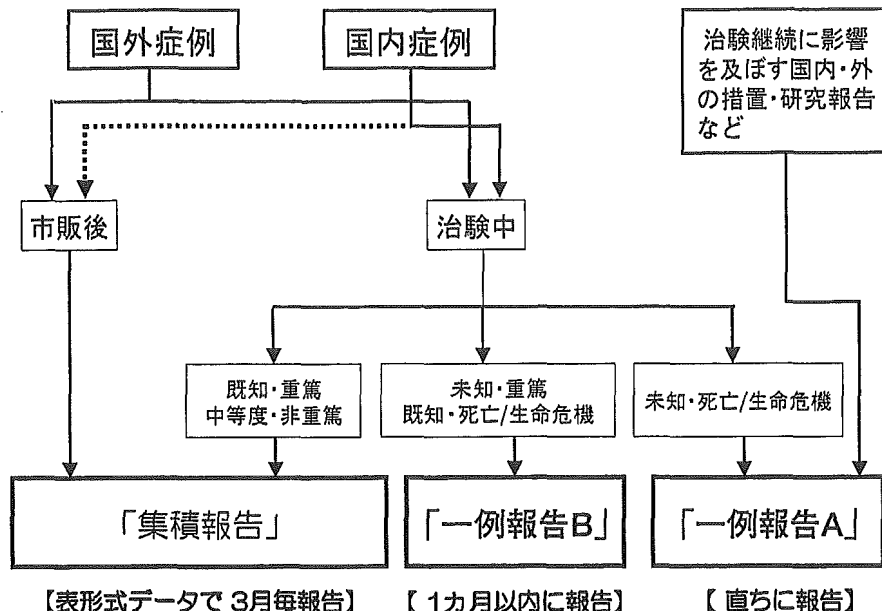


Fig. 3 有害事象情報の分類 (市販後臨床試験の場合も基本的には同等)

3. 情報提供モデルの提案

治験中とは投与条件が大きく異なり、報告症例数と「因果関係不明」が多い市販後に検出された有害事象を分離することが情報管理のうえで必要との判断から、有害事象を① 発生場所 (国内, 国外), ② 発生状況 (治験中, 市販後), ③ 新規性 (未知, 既知), ④ 重篤度 (死亡, 生命の危機, その他) の4基準によって3つのグループ (一例報告 A, 一例報告 B, 集積報告) に分類することを提案した (Fig. 3)。治験における安全性情報の伝達についての具体的な報告規定はないので、各グループに分類された有害事象の報告は、薬事法施行規則第 66 条 7 (治験の場合) と第 65 条 5 の 2 (市販後臨床試験の場合) に従って行った。

① 一例報告 A: 治験薬の投与で発生した「未知」で「死亡」または「生命の危機 (以下, 生命危機)」事象は、発生場所が国内外を問わず、情報入手後直ちに (7 日以内) 1 例ずつ報告する。

② 一例報告 B: 治験薬の投与で発生した「未知」で「重篤 (死亡, 生命危機を除く)」, または「既知」で「死亡, 生命危機」の事象は、情報入手後, 1 例ずつ 1 カ月以内に報告する。

③ 集積報告: 「国内」と「国外」における「市販後」の投与で発生した有害事象は、3 カ月に一度まとめて報告する。「国内」の「市販後」は、効能追加を目的とした治験の場合に発生する。ただし、この報告間隔は製薬協との協議により変更もありうる。

④ 「一例報告 A」と「一例報告 B」で、「未知」かつ

Fig. 4 MS-Excel 一覧データの例

「因果関係が否定できない (definite, probable, possible, unknown)」場合は、原則として同意説明文書を改訂する。ただし、治験責任医師が明確な根拠をもって同意説明文書改訂の必要性を否定した場合は、この限りとしない。

⑤ IRB での審査は、「一例報告 A」と「一例報告 B」を個別に行い、「集積報告」は一括して行う。

⑥ 実施医療機関への報告については、依頼者は電子媒体 (フロッピー・ディスク, CD-R) による一覧データ (例: MS-Excel 形式) の添付 (Fig. 4) を義務付ける。一覧データ形式については、関連学会・団体 (例: 日本臨床薬理学会, 日本病院薬剤師会など) の理解を得て標準版とする。一覧データは標準版での提供のみ

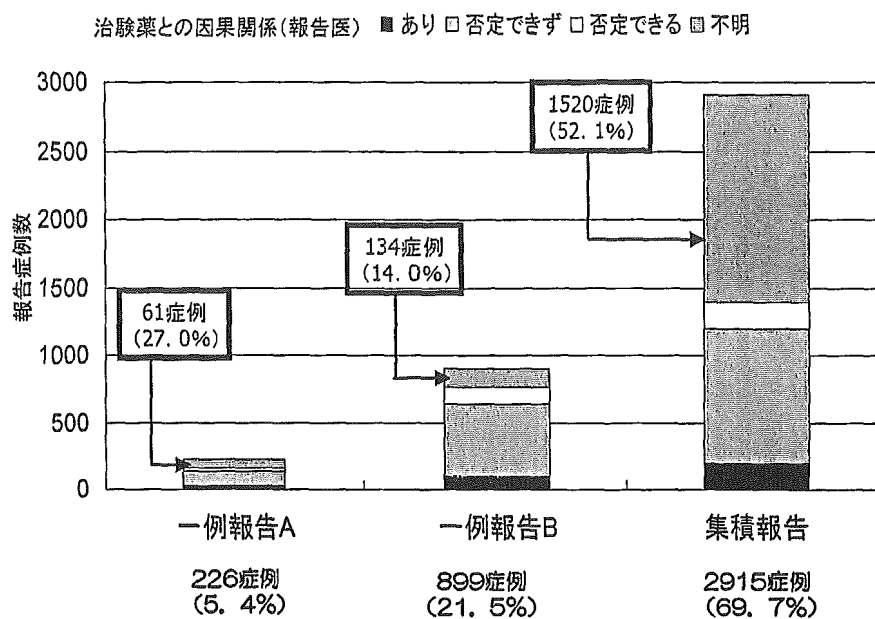


Fig. 5 本院に提供された有害事象症例の提案モデルによる再分類 (4,185 症例)

Table データベース化のための標準的項目 (案)

データ項目	備考
1 報告受付日	実施施設専用
2 製薬企業情報入手日	
3 治験薬名	
4 一般名	
5 製薬企業名	
6 発生場所 (国内, 国外)	
7 発生相 (治験中, 市販後)	
8 有害事象名 (MedDRA)	
9 重篤度	
10 新規性 (未知・既知)	
11 年齢	
12 性別	
13 治験薬投与 (減量・中止・継続・終了)	
14 転帰	
15 因果関係評価 (報告医師)	
16 因果関係評価 (製薬企業)	
17 個別必要項目: 因果関係評価 (責任医師)	実施施設専用
18 推定使用症例数 (市販後での検出時)	可能な限り記載
19 個別必要項目 A	依頼者専用
20 個別必要項目 B	依頼者専用
21 個別必要項目 C	実施施設専用
nm 個別必要項目 X	実施施設専用

とし、実施医療機関からの個別の改変要望には応じないこととする。

4. モデルによる有害事象情報の再分類

本院に寄せられた有害事象情報 (4,185 症例: 1999 年 9 月～2001 年 12 月) を、提案したモデルで再分類すると全体の 69.7% (2,915 症例) が「集積報告」に分類され、IRB での一括審議の対象となる (Fig. 5)。

「一例報告 A」に分類されるのは 5.4% (226 症例 = 8.1 症例/月)、また「一例報告 B」に分類されるのは 21.5% (899 症例 = 32.1 症例/月) となり、全体の 26.9% (1,125 症例 = 40.2 症例/月) が「一例報告」となり、これらが IRB での個別審議の対象となる。

「因果関係不明」とされている有害事象の割合については、「集積報告」では 52.1% (1,520 症例) であるが、IRB での審議対象となる「一例報告 A」では 27.0% (61 症例)、「一例報告 B」では 14.0% (134 症例) と全体に占める割合は小さくなり、治験責任医師による評価と IRB での審査における負担が少なくなる。

5. 考 察

有害事象に関する情報は、被験者の治験継続の意思決定に大きな影響を及ぼすことから、慎重な取り扱いが必要である。本院では 1999 年 9 月より、① 未知・既知、② 重篤度、③ 因果関係の有無の 3 要素から分類し、有害事象が「未知」+「重篤」+「因果関係が明白」

たは否定できない」については、被験者の治験参加継続の意思決定に影響を及ぼすとの判断から原則として同意説明文書を改訂（新たな有害事象の追加）し被験者の意思を再確認（再同意取得）している。本院の集計では、報告された全有害事象の約22%が再同意の確認が必要なグループとして分類されている¹⁾。しかしながら、5年間の有害事象の情報管理を通して、患者選択や併用薬剤などに制限の多い治験中に検出された有害事象と、制限がない市販後の使用において検出された有害事象を同一のものとして評価することは適切ではないとの結論に達し、本院の分類に④ 治験中・市販後の区別を加える必要が生じた。その結果として、本院の分類方法を改良したものを本報で提案したが、これが製薬協で検討されている案と類似していることを知り、2001年秋より製薬協(PMS部会、臨床評価部会)との間で整合性を図るための協議を進めている。

また、効率的な情報管理のために、1997年より表計算ソフト(MS-Excel)を用いた有害事象情報のデータベース化を開始し、最近では一部の依頼者の協力を得て、電子媒体(フロッピー・ディスク)での一覧データの提供を受けている。情報技術を利用した有害事象の情報管理は、依頼者と実施医療機関の両者で有効であると思われる。しかしながら、電子媒体を用いた一覧データ提供において問題となるのが、実施医療機関から個別的に寄せられる要望(例:自施設の様式に合わせてほしい)に対する依頼者の大きな負担である。本院が実施した治験依頼者対象の調査においてもこの問題が指摘されており²⁾、その対策として、依頼者と実施医療機関が合意できる標準的なデータ項目を設定する、情報はその標準データでの提供のみとする、実施医療機関は必要に応じて独自に改変するという方法が考えられる。この標準データ項目(Table)についても、製薬協との協議を進めている。また、日本病院薬剤師会「臨床試験対策特別委員会(「新GCP対策特別委員会」が2002年4月より改称)」においても、1998年の設置当初から有害事象の情報管理における問題点解決を課題のひとつと位置付けて取り組み、標準的データ項目を日本病院薬剤師会の標準版として共同利用する方向で検討を進めている。

提供される標準的データをもとに実施医療機関ごとに改変を行い、各施設に応じたデータベースを作成することにより、治験責任医師からの問い合わせへの迅速な対応や、IRBでの審議資料として利用することが可能になる。また、データベース化により検索が容易になり、被験者からの有害事象についての情報提供の

要求に対しても最新情報で容易に応じることができる。

有害事象情報の提供方法を標準化することにより、治験依頼者と治験実施医療機関の双方にとって、情報管理業務の効率化が期待できると考える。依頼者から実施医療機関への情報提供については、当面はフロッピー・ディスクやCD-Rなど、汎用されている電子媒体の利用が望ましいが、電子メールの利用についても検討を始める必要がある。また次の課題として、逆方向の情報伝達、つまり実施医療機関で検出した有害事象の依頼者への伝達についても、情報技術の利用を前提とした方法の検討を依頼者と実施医療機関両者で早急に開始することが必要と思われる。

将来的には、ICH E2b/M2で検討されている安全性情報の項目を電子媒体に記録し、インターネット上に情報を共同利用するためのデータベースを設置することが考えられる。インターネットを介することから十分なセキュリティ対策が必要ではあるが、依頼者と実施医療機関の双方にとって業務処理スピードの改善などが期待できる。

6. 結 論

治験依頼者と治験実施医療機関はともに、有害事象に関する膨大な情報管理において大きな問題を抱えていた。その主要な原因は、依頼者と実施医療機関それぞれ独自の管理方法を用いることによる双方の食い違いがあったこと、またその方法が治験依頼者間あるいは治験実施医療機関間で異なっていたことにある。

この問題を解決するため、依頼者と実施医療機関の合意を前提に、①有害事象を発生場所(国内、国外)、発生状況(治験中、市販後)、新規性、重篤度によって3グループ(一例報告A、一例報告B、集積情報)に分類し、依頼者は表形式の電子的一覧データを添付して実施医療機関へ報告する、②IRBでの審査は、「一例報告A」と「一例報告B」は個別的に、「集積情報」は一括して行う、③電子的一覧データは標準版での提供とし、実施医療機関からの個別の改変要望には応じないこととする、④実施医療機関は必要に応じて電子データに項目追加を行い、各機関のニーズに合わせた有害事象情報データベースを作成することを提案した。一覧データの提供については、当面はフロッピー・ディスクやCD-Rなど汎用されている電子媒体で行うが、将来的には電子メールの利用を考慮する必要がある。

有害事象を分類しグループごとの対応を取ること、情報管理に情報技術を応用することにより、依頼者と