

っている。この JIC では各 SDO 間で競合する標準は作らず、またいずれかの SDO で承認された標準は他の SDO でも迅速に標準として承認することになっている。さらに米国内の保健省管轄の行政機関における電子化では、その HL7 を活用することが 2003 年に必須となっていることも影響している。そこで ISO では HL7 版の ICSR が国際標準として認められるか検討されている。

このような状況を考えると、今後日本国内でも現行の ICH 版の電子的 ICSR から ISO 版の電子的 ICSR へ移行せざるを得ない可能性が高い。そこで現行の ICH 版の ICSR と ISO 版の ICSR との相違を明確にし、対応を今から図ることは重要である。

そこで今年度の分担研究は、ICH 版の ICSR をベースとして ISO 版の ICSR に関して技術上、運用上の問題が無いか調査し、問題が見つかった際にはその具体的な対応を図ることを目的として行われた。

B. 研究方法

1. ICH 版 ICSR に関する資料の取得

ICH 版の ICSR は「個別症例安全性報告を電子的に伝送するためのメッセージ仕様（原文）Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1)」という名称で、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のウェブサイトにて和文及び英語の原文が掲載されている (<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>)。よってこのガイドラインをダウンロードすることで ICH 版の ICSR に関する資料は取得できる。ファイルサイズは日本語版 412KB、英語版 390KB である。PDF 形式であることから、閲覧するためには事前に Adobe Reader（無償）などのソフトウェア (<http://www.adobe.com/jp/products/reader/>)が必要となる。

2. ISO 版の ICSR の取得

ISO 版の ICSR は HL7 の Patient Safety Special Interest Group (PSSIG)が開発しており、次のサイト (http://www.hl7.org/documentcenter/ballots/2009jan/support/ISO_ICSR_R3_4.zip) から入手可能である。なおファイルの拡張子からわかるように zip 形式で圧縮されており、

通常の Windows XP や Vista および MacOS X では付属ツールで解凍できるが、それら以外の環境では、+Lhaca などの解凍ツール（無償）が必要となる (<http://www.forest.impress.co.jp/lib/arc/archive/archiver/pluslhaca.html>)。ファイルは解凍前で約 12MB、解凍すると約 45MB となるため、十分なディスクの空き容量を必要とする。さらに ISO 版の ICSR は HL7 のメッセージングのバージョン 3 (HL7 V3)に基づいて作成されていることから、HL7 V3 の知識、とりわけ Reference Information Model (RIM) というモデルに関する予備知識が必要となる。

圧縮ファイルを解凍すると、「ISO_ICSR_R3_4」というディレクトリーができ、その下にある「cover.htm」をダブルクリックして、ウェブブラウザなどでみることになる。したがって各種 OS に応じた Firefox（無償）などのウェブブラウザが事前に必要となる (<http://mozilla.jp/firefox/all>)。

ISO 版 ICSR のドキュメントは現在 DIS (Draft International Standard) の状態で、ISO としての番号 27953 がふられている。そして DIS は大きく分けて 27953-1 の part1 と 27953-2 の part2 がある。part1 はヒト用の医薬品のみならず医療機器、食品、食品添加物、栄養補助食品、化粧品、動物用医薬品も対象とした ICSR で、HL7 および米国での使用を想定している。part2 は、ヒト用の医薬品のみを対象とした ICSR である。従って ICH 版との比較においては主に part2 が対象となるが、スキーマなどは part2 のみでは動作せず、part1 のスキーマも必要となる。

3. ICH 版と ISO 版の ICSR の比較

次の 3 つの観点から問題点を比較検討する。まずは基本技術上の問題で、SGML や XML では記載上のルールがあり、それが DTD(Document Type Definition)であったり、スキーマであったりする。それらをチェックして問題がないか調べる。次いで同じく技術上の問題であるが、モデル表現や項目の対応をみるマッピングにおいて、ICH 版と ISO 版の ICSR で対応の違いがないか調べた。最後にビジネス要件である運用上で、ICH 版と ISO 版の ICSR について相違がないかドキュメントを照らし合わせて調査した。そし

「Unknown」を表記するようにしていたが、ISO版 ICSR ではこれらの項目についていずれも要素を出現させないようにして対応しているため、No と Unknown の区別がつかないという問題がみつかった(図表 3)。

さらに ISO 版 ICSR で、時間を表記するデータタイプに ITV<TS>型を用いているが、この制約として開始と終了と継続(または期間)の3つは同時にいれられないという問題が明らかとなった。また薬の使用において「一日3回」という表記はよくみられるが、ISO 版 ICSR では「8時間毎の投与(時間は正確では無い)」としか表記できなかった(厳密に effectiveTime/comp@institutionSpecified に「true」を設定することで、8時間おきではなく、1日3回と読み替える対応としていた)。そのほか ICH 版 ICSR では繰り返しを禁止としている項目が、ISO 版 ICSR では繰り返し可能となってしまう項目が判明した。

これらビジネスおよび運用上の問題については ISO 版 ICSR では対応しきれず限界があることから、ICH 側で今後開発される導入ガイド(IG: Implementation Guide)にて説明を加えて問題を回避するよう対応することとした。

- NoとUnknownの区別がつかない
 - 要素が出現しない意味が、「No」か「Unknown」かわからない(「緊急報告の基準を満たすか」や「Eventの重篤性」など)
- ITV<TS>型の制約により、時間表記で開始と終了と継続(または期間)の3つは入らない
- 「一日3回投与」の表記の問題
- 項目の繰り返しの可否

図表3.ビジネス(運用)上の問題

D. 考察

ISO では「Working Draft」、「New Work Item Proposal」、「Committee Draft (CD)」、「Draft International Standard (DIS)」、「Final International Standard (FIS)」を経て「International Standard (IS)」として国際標準が決められる。それぞれの段階でメンバー国からの投票がなされるが、FIS以降ではまず大きな変更は不可能であり、実質的には DIS までで作業が決する。現在、ICSR はまさに DIS の段階で 2009 年以降において

投票が予定されている。ISO と HL7 の間で JIC が締結されていることから、HL7 の ICSR が ISO に提案され標準となるか審議されている。そして JIC として最初のプロジェクトが ICSR なのである。昨年度の本研究班の分担研究としては、ICH 版と HL7 版との相違を明らかにして、その対応を検討した。その結果を受けて HL7 側で多くの改訂がなされて ISO へ DIS として提出された。従って本年度ではその ISO 版の ICSR について ICH 版の ICSR を基に問題がないか調査したわけであるが、既に HL7 側で対応がなされたため、問題点について多くは改善され、問題となる事項の数も極めて少なくなっていた。重大な問題がある時には、Red Flag として ISO におけるプロセスをストップさせることもできるが、Red Flag に相当する事項も無いと思われた。ただし ISO 版 ICSR でスキーマ上にみられた細かなミスであるとか、モデルおよびマッピングにおける不備は訂正される必要があり、既に ISO および HL7 側にも伝えたので、2009 年度以降にはじまる ISO での投票時には改善された DIS が出されることになっている。

一方、ISO 版 ICSR にて対応できないビジネスおよび運用上の ICH 版 ICSR との差異については、ICH 側にて対応せざるをえず、その導入ガイド(IG)作成にあたっては、その導入ガイド(IG)の説明だけではユーザが理解しなかつたり読み飛ばしたりすることが考えられ、その場合でも対応できるようにするには、さらに実装におけるツールでカバーするしかないように思われる。この点は今後、ICH 内や各国内でも実装テストが予定されていることから、そのテストでの知見を踏まえ、対応可能なツールが開発されることが期待される。

また国内外で予定されるテストでは、現行の ICH 版 ICSR と新しい ISO 版 ICSR との間で互換性を保てるように Backward / Forward Compatibility のルール作りも ICH 内で行われている。日本でも現行の ICH 版による ICSR のデータが 2003 年以降蓄積されており、それらのデータを活用する意味でも、どのように過去のデータを新しい様式に対応させて保存するかについても考えていく必要がある。その際には日本独自の項目である J 項目についてどう HL7 の V3 で表現するか、その対応についても考えなくてはならない。

さらに懸念事項としては ISO 版 ICSR が対象とするスコープの違いから、part1 と part2 にわかれていることである。米国は広いスコープとして医薬品以外の医療機器などの ICSR も同じ様式で報告することを想定して part1 を使うことを主張し、ICH はヒト用医薬品に関する事項のみを扱うことから米国以外の ICH メンバー国は part2 を用いるとしている。IMS の World Review によると現在、世界の医薬品市場の約半数を北米が占め、日本と欧州をあわせても全体の 1/4 にしかならず、約半数の医薬品についての ICSR は ISO 版の part1、約 1/4 の医薬品についての ICSR は ISO 版の part2 ということになる。ISO 版 ICSR についても part1 と part2 で互換できる仕組みを確立しておかなければ、真に世界標準としての ICSR になりえず、混乱を招くおそれもある。この点も国際間の継続した取り組みが求められる。

また米国では既に HL7 V3 によって一般からの副作用報告である MedWatch のシステムを構築し、稼働している。MedWatch に含まれる情報はシンプルであるのに対して、ICSR の方は 200 を超える項目と膨大である。さらに HL7 V3 はオブジェクト指向を取り入れたユースケースベースのモデルによって開発され、その技術は難解である。これまでの HL7 の V2 は、デリミタ区切りによる単純なメッセージ様式であり、医療機関をはじめ広く普及しているが、HL7 V3 による大規模システムによる成功例はまだ殆どない。JIC の初プロジェクトである ICSR が円滑に実装できるか、国内外のテストも含め今後の動向が注目される。

E. 結論

本研究では、日本で導入されている ICH 版の ICSR をベースに、現在 ISO で審議されている HL7 V3 の技術を用いた ISO 版

ICSR に関して、技術上や運用上の問題について調査し、対応についても検討した。その結果、ISO 版の ICSR に基本技術的な問題として些細なスキーマ上のミスがみられ、またモデルやマッピングの問題点としても僅かな齟齬がみられ、これらについては、ISO および HL7 側に伝え改善されることとなった。しかしビジネスや運用上の問題も僅かにみられたが、これらは ICH 側の導入ガイド (IG) で対応することとなった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[1] 小出大介、岡田美保子: 医薬品の電子的個別症例安全性報告, . 医療情報学, 28(Suppl.): 436-9, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の現状と今後の問題点

分担研究者：柏木公一 国立看護大学校
研究協力者：櫻井靖郎 （財）日本公定書協会

研究要旨：

ICH の国際医薬用語集（MedDRA）が実用のためにリリースされて 10 年が経過した。医薬品規制のための開発されたこの用語集は確実にその役割を果たしており、規制当局および製薬企業において医薬品の有害事象／副作用情報処理は MedDRA を利用することで、国際間で迅速かつ正確な処理・蓄積が行なわれ、医薬品安全性業務の効率化に大きく寄与している。しかしながら、この 10 年間に関係する分野においてもデータマイニング手法の導入、医療情報の電子化の進展など多くの進展が見られている。医薬品の有害事象／副作用情報の国際標準化という当初の目的は達成されているが、次の時代の標準であるためにはさらなる機能開発が必要と考えられている。そうした観点から MedDRA に現状と潜在する問題点を調査した結果を報告する。次に最近の ISO TC 215 での検討内容から国際保健医療用語集として必要な要素について検討を行った。MedDRA 自体が“真の”国際保健医療用語集であるかどうかは別として次に世代を考慮する際には必要な要素であると考えられる。

キーワード：MedDRA、CTCAE、SNOMED-CT、ISO/TC215、ISO/TR 12309

A. 研究目的

ICH の国際医薬用語集（MedDRA）が実用のためにリリースされて 10 年が経過した。医薬品規制のための開発されたこの用語集は確実にその役割を果たしており、規制当局および製薬企業において医薬品の有害事象／副作用情報処理は MedDRA を利用することで、国際間で迅速かつ正確な処理・蓄積が行なわれ、医薬品安全性業務の効率化に大きく寄与している。しかしながら、この 10 年間に関係する分野においてもデータマイニング手法の導入、医療情報の電子化の進展など多くの進展が見られている。医薬品の有害事象／副作用情報の国際標準化としての当初の目的は達成されているが、次の時代の標準であるためには、さらなる機能開発が必要

と考えられている。そうした観点から MedDRA に現状と潜在する問題点を調査した結果を報告する。

次に最近の ISO TC 215 での検討内容から国際保健医療用語集として必要な要素について検討を行った。MedDRA 自体が“真の”国際保健医療用語集であるかどうかは別として次に世代を考慮する際には必要な要素であると考えられる。

B. 研究方法

国内外の MedDRA 利用の現状と、潜在する問題点について調査し、検討する。また ISO TC215 における検討内容に基づいて、国際保健医療用語集として必要な要素について検討する。

C. 結果

1. ICH 国際医学用語集

1.1 MedDRA の現状

MedDRA が ICH のトピックに採択されたのは 1994 年秋で、ICH 合意が 1997 年夏であった。その後維持管理機関 (MSSO/JMO) が設定され、1999 年 3 月に最初の商用リリースとしてバージョン 2.1 が公開された。現在でも MedDRA は ICH の傘の下で管理されており、ICH の運営委員会の下に MedDRA MB 会議が運営機関として設定され活動を継続している。提供されている言語も最初は英語と日本語のみであったが、欧州言語版として、仏語、独語、スペイン語、ポルトガル語、イタリア語、オランダ語、チェコ語の提供が開始されていて、ハンガリー語が開発中である。ICH の地域ではないが、中国語版の要望が高く、2009 年半ばには提供が開始される予定になっている。また、ICH 地域以外からも関心が高く、オーストラリア、カナダなどの規制当局が利用を開始しているほか、50 カ国以上の地域に提供が開始されている。

1.2 医薬品規制での利用状況

MedDRA は ICH の各地域で他の ICH ガイドラインと組み合わせで導入されているが状況は必ずしも同じではない。まず、E2B (個別安全性症例報告) との組合せの導入状況は下記のようなものである。

日本：2003 年秋に治験時および市販後の有害事象／副作用報告の E2B を利用した電子報告が導入され、MedDRA の利用が義務化された。日本国内における個別安全性症例報告 (ICSR) の電送率は早い時期に 90% を越え、日米 EU の中でも極めて高い利用率を示している。

EU：EU では EMEA が主体となって構築した EudraVigilance というシステムの中で日本と

同様に治験時および市販後の副作用／有害事象報告の電子的報告を義務付けている。EMEA は ICSR 報告を EMEA が開設された 1995 年にまで遡って要請していることも特徴に挙げられる。また、EU の規制の中では SmPC やデータ分析ガイドラインでの関連記述、さらに RMP の記述にも MedDRA 用語用いるとされているなど多くの MedDRA に関する記述がある。これは MedDRA が複数欧州言語をサポートしていることも関係していると考えられる。米国：米国の MedDRA 利用の規制は多少異なる。FDA 内部の利用は 1997 年 11 月に稼動した市販後の副作用データベースで MedDRA の商用リリースより早く利用を開始しているが、企業に対しては MedDRA 利用および電子的 ICSR 報告を推奨はしてのみで義務化はしていない。しかしながら FDA が企業から入手する市販後の ICSR の 70% 程度は MedDRA を利用した電子的報告となっているようである。現在 FDA と NIH が中心となって医薬品のみでなく FDA が規制するすべての製品を対象に幅広い副作用／有害事象を Web で入手する仕組みを開発中で (MedWatch Plus Portal) あるが、この中でどのように MedDRA を利用するかはまだ示されていない。

WHO:WHO のウプサラのモニタリングセンタ (UMC) は当初 ICH の MedDRA 開発にオブザーバー参加をしていたが、MedDRA をモニタリング参加国で利用させるのは困難として活動から脱退し、MedDRA 開発以後も独自の WHOART のメンテナンスを継続しているが、UMC が保有するデータベースを MedDRA で利用したいとする要望が高くなったことを受けて ICH 側 (MSSO) と共同開発で、UMC のデータベース (Vigibase) を MedDRA でも WHOART でも入力、出力が可能になる仕組み

を 2008 年春に稼働させた。

これまで述べてきたように製薬企業および規制当局が処理をしている医薬品の副作用／有害事象症例は既にすべてが MedDRA を利用して蓄積されていると考えて良い状況になっている。また、そのデータを FDA は無償で、WHO は有償であるが利用可能としている。Eudravigilance で集積されたデータは現在 EMEA と各加盟国の規制当局のみが利用可能であるが、現在 Access policy 案が公開されていて、すべての関係者が利用可能となる提案がなされている。国内では企業から報告された症例は PMDA でデータベース化されていて、2009 年度よりシグナル検出手法が導入されることになっていて、データベース公開の検討も開始されているようである。この自発報告を中心とするデータベースは医薬品の安全性検討には重要な役割を果たすと考えられ、MedDRA が国際標準として使用されている。

1.3 MedDRA 用語集の機能拡充

米国では FDA が規制するすべての製品の同じ報告様式を利用すべきという議論があり、MedDRA の利用目的を拡大する要望が出されている。現在でも MedDRA は ICH の傘の元で維持管理されており、ICH の運営委員会の元に設置された MedDRA MB 会議が最高議決機関となる。従って米国からのこうした要望も MB 会議で審議され、了解を得て実施される。現在までに投薬過誤用語 (Medication error)、製品品質用語 (Product quality) がおよび人体が関連する医療機器関連用語 (Patient problem code) が追加され、医療機器自体の不具合を表す用語 (Device problem code) の追加の適否が検討開始されている。また、我国とは規制対

象として異なる場合があるワクチン関連用語の追加も検討されたが、個別用語の追加で対応可能とされた。

1.4 MedDRA 利用の標準化

MedDRA がリリースされた直後、既に利用を開始していた FDA からその利用経験を踏まえて、「標準用語集を用いるだけでは情報の標準化は困難で、どのように利用するかについても標準化が必要」という提起があり、ICH の場で「MedDRA 用語選択 (コーディング)」に関する PTC 文書 (Points to Consider : 考慮事項) が作成されている。これは MedDRA 利用を可能な範囲で国際標準としようとするもので、継続的に検討され必要な改訂がほどこされていて、最新版は 2009 年春のリリース 3.12 である。また、用語選択に続いて MedDRA でコーディングされたデータベースから出力する際に留意すべき事項を「MedDRA データの検索と提示」に関する PTC 文書が作成され、最新版は 2009 年春のリリース 2.0 である。MedDRA の利用に関する標準化でもう一つの大きな活動は MedDRA 標準検索式 (Standardized MedDRA Queries : SMQ) である。SMQ は MedDRA でコーディングされたデータベースから安全性に係わる特定の医学概念を持つ症例を特定するための“検索式”である。これは用語数が多く構造も複雑な MedDRA を検索式に組み立てる際、個人差、組織差が多く発生する可能性があるため、共通利用できる標準的な検索式を作成すべきという意見から検討が開始されたものである。最初は CIOMS と MSSO が個別に検討を開始したが、開発のコンセプトがほとんど同じであるので共同で開発し、MedDRA の一部として提供することとされた。「無顆粒球症」、「血管浮腫」、「重篤皮膚副作用」

など現在 70 以上のトピックが公開され、利用が開始されている。この SMQ の一つの特徴は MedDRA のバージョン更新に合わせてその内容が MSSO/JMO でメンテナンスされていることである。

2. 国際標準用語集としての要件

医薬品・医療機器の安全性情報の伝達に関しては、MedDRA が ICH の枠組みの中で使用されており、日米欧を初めとして他国での利用も広がっている。その一方で、MedDRA の適用範囲が広がるにつれ、IHTSDO が管理する SNOMED-CT といった国際標準用語集や WHO の活動などとの関連において、どの用語集を用いるべきかという議論が絶えず生じる状態にある。本章では、用語集の使いやすさや網羅性ではなく、国際標準用語集として位置づけられるための維持管理やライセンスといった要件について述べる。

2.1 国際保健医療用語集の標準化ガイドライン

国際標準化機構の医療情報に関する技術委員会(ISO TC 215)では、用語に関する標準化を検討しているワーキンググループ(WG3)がある。この WG3 では、用語集そのものを開発するのではなく、国際用語集の開発に資するための標準規格を策定しており、現在、国際保健医療用語集の標準化ガイドライン(ISO/TR 12309 Health Informatics - Guideline for international healthcare terminology standardisation)という文書が議論されている。この文書は、技術レポートという位置づけであり、強制力の伴う標準規格とは異なる。しかしながら、国際的な用語集の開発において、どのような点が問題となり、どのような指針が必要かという点が議論されており、今後の国際用語

集のあり方を考える上で検討しておく意義がある。

2.2 国際保健医療用語集の 4 原則

TR 12309 では国際保健医療用語集の作成にあたり、適正手続き、透明性、公開性、中立性 (Due process, Transparency, Openness, Impartiality) の 4 つを原則として挙げている。適正手続きの中では、すべての利害関係者からなる幅広い代表者を含む組織で議論が行われなければならないことや、言語特性などに配慮する必要などが述べられている。

透明性と公開性に関しては、編集段階での参加はオープンで、不当な経済的障壁をなくさなくてはならないことなどが挙げられている。中立性については、特定の個人や組織に偏った誘導が行われなければならないと述べられている。

2.3 持続可能性と費用負担

4 原則の他に、持続可能性(Sustainability)や知的所有権とライセンスに関する記述もある。用語集の整合性を持ったまま適時に維持管理するにはコストがかかる。このコストは、用語集の適応範囲が広くなればなるほど、利用範囲が広くなればなるほど増大する。そのため、国際用語集が適切に維持されるためには、その財源についてもある程度の保証が必要であると述べられている。

具体的に ISO/TR 12309 では以下のように述べられている。

「経済的な実行可能性と長期にわたる維持可能性が保障されなければならない。標準規格を維持するために、十分な資金源を示さなければならない。正当な費用が得られているとしても、どんな個人や組織も用語集の開発や継続的な

サポートによって利益を得てはならない。」

「ライセンス構造は、用語集と中心となる関連製品とサービスの完全性を保護し、購入者への公平な配布を保障するための、最小限度の要求であるべきである。ライセンスは、透明性のある基準に基づいたオープンなプロセスであるべきである。」

現実的には、あらゆる中立性を保ちながら、費用を公平に負担することは困難である。

IHTSDO のライセンスは、国単位で加盟することを原則として、SNOMED-CT の年間維持管理費用を加盟各国の GDP 比に応じて分担することとなっている。従って、GDP が比較的小さい国は費用の負担が小さくなり公平性が担保されるとしている。もっとも、用語の追加要求をどのように検討するのかや、言語の違いによる翻訳費用負担などについてはまだ明確になっていない。

一方、MedDRA の利用ライセンスは、医薬品や医療機器の販売業者、医薬品開発業務受託機関（CRO）、医療機関・教育機関・公的機関の3つに大きく分かれており、会員区分や売上高に応じた年会費制となっている。また、会員区分により用語追加変更要請件数の上限が定められている（ただし、追加料金を支払うことによって上限を超えた要望も可能である）。これは、MedDRA 利用者の負担により維持管理が行われており、費用の負担に応じて要求権限が異なることを意味している。

現在の MedDRA を維持管理するには十分な仕組みであると思われるが、今後、ICH を超えた利用が広がり言語に依存した維持管理費用が増大したり、医薬品・医療機器の産業構造が変化した際に同様の枠組みで十分かどうかについては議論の余地があるように思われる。

D. 考察

現在 MedDRA の利用に際して検討されている、あるいは検討すべき課題を列挙する。

1.1 CTCAE との互換性

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events : 有害事象共通用語基準) は米国国立がんセンター(NCI)から提供されている用語集で、抗がん剤などの臨床試験の有害事象のコーディングに多用されている。同一の利用対象を持つところから、データの互換に対する関心は欧米でも日本でも高い。ところが、MedDRA が一次元であるのに対して、CTCAE は有害事象用語とグレードという二次元の構造を持っているのでデータの互換は簡単ではない。現在の CTCAE の第三版の有害事象用語から MedDRA へのマッピングテーブルは作成・提供されているが十分なものではない。現在 CTCAE の第四版への改訂作業が開始されていて、その目標は CTCAE と MedDRA を完全互換にすることで、CTCAE の AE 用語は MedDRA の LLT を用い、それをグレード判定、グループ化についても CTCAE の Category ではなく、MedDRA の SOC を利用することが提案されている。2009年3月に CTCAE の第四版のドラフトがパブリックコメントのために公開された。

1.2 医薬品表示と MedDRA

前述したように製薬企業および規制当局のもつ医薬品の副作用/有害事象のデータベースはすべてが MedDRA で記述されている。一方、医薬品の添付文書などでの副作用表示は安全性確保のための重要なポイントである。従って、この両者の間には合理的な関係があってしかなるべきで、それが副作用の既知・未知判定の基準となるべきものと考えられる。MedDRA の立場からこの点に着目して、医薬品（の副作

用)表示の国際標準化が検討された。しかしながら、医薬品の表示そのものが標準化されていないこと、および MedDRA 自体のみの問題ではないということから検討開始するという合意には達していない。医薬品表示に関する現在の規制内容との関係では、欧州の SmPC に関するガイドラインでは MedDRA の利用が規定されているが、米国は SPL (構造化製品表示) において副作用表現は SNOMED-CT のサブセットである Problem list の使用が奨められており、日本の規制では MedDRA を使用しても差し支えないという表現になっている。医薬品表示の国際標準化が MedDRA を軸にして可能となれば MedDRA 利用の立場からする大きな進展になると考えられるが、現在このトピックの進展は見られていない。

1.3 重篤副作用リストと MedDRA

副作用評価の一手段として、重篤症例の可能性を示唆する重篤副作用用語リストが CIOMS-V で提案されている。これは WHOART が持っていた Critical term リストの MedDRA への応用で、既に類似した行政指導が FDA あるいは MHRA などでは実施されている。そこで、MedDRA の機能の一つとして国際標準化してメンテナンスしようとする提案が検討されたが、用語集のみの問題ではないので、MedDRA の問題として検討するのは適切ではないとされ、共通の用語セットをも作成してメンテナンスするという合意には達しなかった。

この 5-2 と 5-3 の問題は現時点では各製薬企業あるいは規制当局でノウハウあるいはブラックボックス的に運用されている内容であるが、MedDRA を標準ツールとして位置付けるのであれば、それぞれがそのノウハウを公開し、透明性を高めることにより標準化を進めるこ

とが必要であり、それが医薬品の安全性確保に大きく寄与するものと考えられる。

1.4 副作用データベースと MedDRA

規制当局のもつ医薬品の副作用/有害事象データベースが MedDRA を利用しており、既に無料公開をしている FDA 以外も公開する方向で検討が開始されていることは前述したが、相互に有効利用できる可能性を検討すべきではなかろうか。近年国内において FDA が公開している AERS データの利用検討が開始されているが、国内で WHO の Vigibase の利用報告はほとんど見られていない。PMDA でのシグナル検出の検討も国内発生症例に限定して検討されており、報告数が多い外国症例の利用検討はほとんどされていない。今後こうした情報を参考情報として利用することを含め、総合的に利用する検討が必要である。その場合、背景情報あるいは MedDRA を利用していたとしてもそのコーディングルールの差にも注意を払う必要がある。コーディングに関する問題として抗インフルエンザウイルス剤で問題となった子供の「異常行動」についても、「異常行動」とコーディングされるか「転落」、「夢遊症」あるいは「自殺企図」とコーディングされるかで集積される症例は大きく異なってくることを意識すべきである。また、薬剤疫学に利用されるデータベースは必ずしも MedDRA を利用しているとは限らないが、医薬品の副作用/有害事象の問題に関連する際は、MedDRA でコーディングされたデータとの対比が求められる可能性が高いので、MedDRA への関心が必要である。

1.5 シグナル検出と MedDRA

近年データマイニング手法が医薬品の安全

性情報の処理の有効な手段として認識され、検討および導入が進められている。統計学的手法はいくつか提案されており、その評価を定まっているようである。しかしながら、データマイニングの切り口である副作用情報の取り扱いについてはまだ定説はないのが現状である。MedDRA の場合、PT（基本語）が“Single Medical condition”であるのでこれが検討に出発点になるのが当然であるが、MedDRA の PT の情報粒度が細かいところから PT を利用するとシグナルを見逃す可能性が指摘され、SMQ あるいは HLT、HLGT などグループ用語の利用も示唆されている。17 年度に実施された PMDA の試行実験では、SMQ を利用することで PT で計算させたときと比べて、シグナル検出される医薬品と副作用の組み合わせ数が多くなるものと少なくなるものがあるという結果が報告された。一般的に副作用の切り口はその特異性が高いほど得られるシグナル値は高くなると考えられるところから、単独 PT がグループ化用語より高いシグナル値を示すことはあり得ると理解されるが、シグナル検出の要素として N 症例以上という閾値を設けていると PT の情報粒度の細かさが気になるところである。現在、SMQ をシグナル検出に利用する際は、狭域検索の単独 PT を用いる同時に PT 群として用いることが良いのではないかと論じられている。この領域についてはまだ検討が継続されている。

1.6 医療機関情報と MedDRA

MedDRA は医薬品規制のために開発され、維持管理されている。利用開始直後より医療機関の持つ情報とのリンクが将来的には必要であると論じられているが、方向性は見えていない。一方、医薬品を取り巻く環境も大きく変化

してきて、臨床試験においては EDC（Electronic Data Capture: データの発生源での入力）の利用が急激に増加している。また、医療機関側も医療情報の電子化が欧米のみならず、日本においても急激に進んでいる。2009 年は MedDRA が商用リリースを開始して 10 年、開発検討を開始してからだと 20 年近く経過している訳で、その間の状況に変化に対応したブレークスルーを検討すべき時期ではないかと考えられる。後述するが、医薬品規制の調和という ICH の範囲を越えた部分の検討も視野に入れるべきではないであろうか。

1.7 他の医学用語集と MedDRA

関連する医学用語集としては国内では、まず「標準病名マスタ」があげられる。この用語集は国内での電子カルテに推奨されているもので、レセプト電算コードへの出力が可能で、ICD-10 に準拠しているが、個々の病名表記には英語表現は対応していない。従来検討でこの「標準病名マスタ」から MedDRA へのデータマッピングは目的を特定すれば可能と結論しているが、双方がメンテナンスを継続している用語集であるので、マッピングのメンテナンスをどのように実施するべきかなどの具体的な検討は開始されていない。

一方、国際標準の用語集としては SNOMED-CT があげられ、米国内の医療情報の電子化の標準用語集として位置付けられている以外に、英国の GPRD（General Practice Research Database）においても標準辞書として使用されている。この SNOMED-CT は 2007 年に新しい国際維持管理機関（IHTSDO）が設立され、米国内で維持管理されていたのが、真に国際標準となるべく活動を開始している。MedDRA の側としても SNOMED-CT との間

のデータマッピングは将来的に必要であるという論議が高まっている。

E. 結論

MedDRA に多くの影響がある ICH トピックに E2B (個別安全性症例報告: ICSR) がある。この E2B は既に日米 EU で実装されているが、具体的内容に差異があり、また、技術環境の進展もあって、現在改訂が進められている。この E2B の改訂検討は実態として国際標準開発機関 (SDO) である ISO に委ねられている。従って、ICH の範囲を越えた部分も包含する議論が進められているようである。ICH で設定した目標の範囲の中では MedDRA の利用および維持管理は課題があるが問題なく運用されているが、E2B 改訂の議論にあるようなより広い範囲での次の世代における“真の”国際標準として機能し続けるためには検討のスタンスを考えるべき時期にあるのかも知れない。

また、MedDRA は ICH の枠組みの中で規制当局を含む利用が行われており事実上の標準用語集となっている。しかし、ICH の枠組みを超え

て利用が広がり、国際標準としての位置づけを行う必要がある場合には「国際保健医療用語集の作成の指針」の適応について検討する必要があると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

- [1] 櫻井靖郎、武隈良治: 医薬品安全性情報の伝達における MedDRA の役割—国際的動向と国内における取り組み. 医療情報学.27(Suppl.): 35-38.2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

未コード化傷病名に対する標準病名マッチング手法の試み

分担研究者：武隈良治（財）医療情報開発センター

研究協力者：遠藤 明（財）医療情報開発センター

研究要旨：

標準病名でコードされていない未コード傷病名は大きな問題であるので支払基金から提供を受けた未コード化傷病名と標準病名とのマッチングを試み、ある程度の成果をあげることができたので報告する。

キーワード：未コード化傷病名、標準病名マスタ

A. 研究目的

診療報酬請求明細書（以下「レセプト」という。）の傷病名は、平成14年4月19日付厚生労働省保険局医療課長通知により、原則として「磁気テープ等を用いた請求に関する厚生労働大臣が定める規格及び方式」（平成3年9月27日）別添3に規定する傷病名を用いることとされており、いわゆる標準病名を用いることとされているものの、実態は、レセプト電算請求においても3割程度はいわゆるワープロ病名が使われている。今後レセプトオンライン化が進められていく中で、病名と、医薬品名や処置・手術名等との整合性を電子的にチェックしようとするなら、これらワープロ病名の標準病名化は避けてとおることのできない課題である。

今回、社会保険診療報酬支払基金（以下「支払基金」という。）より、未コード化傷病名の提供を受け、標準病名とのマッチング手法を試みたので報告する。

B. 研究方法

提供を受けた未コード化傷病名は、支払基金各支部において重複を除いたもので、全体で2,446,121件あった。これに対して、まず重複を取り除き、文字の標準化を行ったのち、財団法人医療情報システム開発センターにおいて作成したICD10対応電子カルテ用標準病名マスターの索引テーブル収録の病名について連想配列を用いてインデクシングを行い、未コード化傷病名に対し、最大長のマッチングの得られた標準病名を割り当てた。連想配列は、普通の配列が値の置かれている位置への順番でアクセスされるのに対して、キーとなる文字列（とは限

らず、どんなオブジェクトでもかまわないが）により値にアクセスされるもので、今回は、標準病名（実際には索引テーブル収録病名）を1文字ずつに分解し、1文字目をキーとして、再び連想配列を値とし、2番目の連想配列のキーとして2文字目を用い、値としてさらに連想配列をいれる。語末に達したら目印として語中にあらわれない文字をキー、値としていれることにより、語末に達したことが認識できるようにした。

実際のマッチングは、未コード化傷病名を1文字ずつに分解し、先頭から先に作った連想配列のキーとして存在するかどうかを確認する。存在した場合には連想配列に語末の目印があるかどうかを確認し、あった場合には、マッチの候補として一時的に記憶する。マッチしなくなったら、次は未コード化傷病名の2番目の文字から同様に連想配列との突合を行う。このようにして、未コード化傷病名の語末までの残りの字数が一時的に記憶されたマッチの字数より少なくなれば、一時的に記憶されたマッチが最大文字数マッチということになって突合を終了する。

マッチングの適切さをあらわす指標として、マッチの得られた病名の割合及びマッチの長さの合計を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究で使用した病名は実際に使用されたものではあるが個人情報、プライバシーに関わる情報は一切含まれないため倫理的問題を生じることはないが、常に倫理面には十分留意して研究を実施する。

C. 研究結果

2,446,121 件の未コード化傷病名から重複を取り除くと、699,030 件の病名となった。このように多くの病名が残るのは、右、左等の患側を表わす修飾語や、皮膚炎に対し部位を示す修飾語がつくような場合、処置・手術等の行われた日が病名欄に注釈としてはいつているもの、2以上の病名がいつているものなどがあることによる。また修飾語も前についていたり、カッコつきで後ろについていたりする。

2以上の病名が含まれているものについては、分解して標準病名とのマッチングを図るべきだが、今回はそのような作業を行っていない。2以上の病名をつなぐ方法として、スペースで区切るもの、・で区切るもの、句読点で区切るものなどがあるものの、これらの記号がいつも2以上の病名の区切りとして用いられているわけではなく、部位名などの区切りとしても用いられているので、自動的に区分するのは困難である。

索引テーブルから連想配列を作る手順は次のとおりである。

索引テーブルには、病名テーブル以外に修飾語テーブルからも索引されている。またカナ表記も収録されているので、病名テーブルの漢字表記のみを対象とする。また、病名交換コードが 0000 のものは対象となる病名表記が存在しないので対象としない。

このようにして選んだ索引語について、1文字ずつ分解し、連想配列を作成する。root の連想配列に、先頭の文字をキーとし、値として連想配列を持つ連想配列を値として持たせる。2文字目以降もさらに続ける。

例 「糖尿病」と「糖尿病1型」をいれた状態

```
root=>{'糖'=>{'尿'=>{'病'=>{'1'=>{'型'=>{'.'=>'}}}}}}
```

はじめに、標準病名マスタの索引テーブルの仕様に合わせるため、英数字記号を半角にし、英字は大文字とする。

この状態でマッチを試みたところ、マッチした行数は 586,322(83.9%)、文字数 8,162,049 であった。

さらに文字の標準化を行うため、標準病名マスタで異字体とされている髪髻頭など 21 文字変換したところ、行数 586,450(83.9%)、文字数 8,166,980 となった。

ここまではいわば自動的な変換だが、ここからは内容を見ての変換となる。まずカ^カサ^サなど濁点が独立している文字が目立つので、これ

を変換した。また、ヘルペスのへがひらがなとなっているのをカタカナに変換した。ウイルスをウィルスに、び爛、ピランをびらんに変換した。この結果、行数 587,039(84.0%)、文字数 8,182,596 となった。

長音記号ーがダッシュ記号-となっているものが散見されたので、これを変換したところ、行数 588,045(84.1%)、文字数 8,218,503 とマッチするものが増えた。

以下は個別疾病名でいくつかの表記が出回っているものとして、メニエル病に対し、メニエル氏病、メニエール病、メニエール氏病、クローン病に対し、クローン氏病、ベーチェット病に対し、ベーチェット氏病を変換した。これらも左右、臓器、重症などの修飾語がついているので、行数 588,127(84.1%)、文字数 8,220,165 となった。

ドゥ・ケルバン腱鞘炎も読みのぶれが大きい。ドッケルバン、ドウケルバン、デッケルバン、ディケルバンなどを一括して拾うため、ケルバン病、ケルバン氏病、ケルバン症、ケルバン氏症をドゥ・ケルバン腱鞘炎に変換した後マッチを試みたところ、行数 588,271 (84.2%)、文字数 8,222,812 となった。

今回のマッチは、索引テーブルを使って行ったため、歯科の略称である C、P、G や、盲など 1 字の病名が盲腸など異なるものにマッチした例がみられた。1 字の病名としては、聾、痔、咳、痰、癌、瘻があったが、これらは 1 字で意味を持つものであった。

D. 考察

提供を受けた未コード化傷病名は、標準病名と直接マッチする病名は除かれたものであり、また、すでに支払基金各支部の中で重複が除かれたものであったので、頻度としての観察はできない。

病名にぶれがあったり、修飾語がついて、標準病名とはマッチしなくなっているものである。部分的には標準病名が含まれているものも多いため、今回連想配列を用いてマッチングを試みたが、演算時間も短くてすみ、マッチ数も 84% までいったので、十分実用的なものである。

病名のぶれについて、変換を行ってマッチングの向上を図ったが、それほど大きな効果はみられなかった。マッチしなかったものが数多く残っているので、これらをすべて人力で変換していくのは相当の手間がかかる。さらに何らかの自動化の工夫を検討する必要がある。

病名ではなく、処置手術名称に術後などと書

かれたものも多く、病名として何を書くべきかという基本的な疑問を考えさせられるものも散見された。

カンジダ腔炎は、カンジダ腔炎の誤りで、このような誤りは人間が見ても簡単に発見できるとは限らない。

E. 結論

未コード化傷病名をコード化するために、連想配列を用いて標準病名に最大文字数マッチする病名を突合せさせた。突合できた率は84%だった。表記のぶれなどを補正してもこれ以上はマッチ率をあまりあげることができなかった。

病名欄に病名以外のものが書かれている例も少なくなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

- [1] 櫻井靖郎、武隈良治: 医薬品安全性情報の伝達における MedDRA の役割—国際的動向と国内における取り組み. 医療情報学.27(Suppl.): 35-38.2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

医薬品辞書に関する研究

研究分担者 土屋文人 東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部部长

研究要旨 医薬品辞書の標準化に関して、国際的動向を調査した。また、昨年までの研究成果を基本として、実際に我が国において医療用医薬品の内服薬及び外用薬の単味剤を対象として医薬品辞書の作成を試みた。医薬品辞書の基本構成要素は「成分名」「剤形」「規格」の3つである。昨年度の研究で課題となっていた剤形については、今年度の前半を費やして最終検討を行った。その結果外用薬の用法を含んだ形の剤形としては126種の用を使用することとした。最終的な医薬品辞書の試作版については、平成21年1月末に医療情報システム開発センターの標準医薬品コードマスタよりダウンロードしたデータを基本として、医薬品マスタに登録されていたHOT9を単一化し（15, 104品目）、その中から配合剤（927品目）、組み合わせの医薬品（2品目）、及び医薬品辞書として作成に困難を伴った医薬品（1, 296品目）を対象外としたことから、最終的に医薬品辞書として収載した医薬品の数は12, 879品目となった。

今回は注射薬を含めることはできなかったが、この手法を応用することで注射薬に対応することも基本的には可能と思われる。今回作成した医薬品辞書がWHO等で検討されている医薬品辞書作成の具体的なたたき台として利用されることを望むものである。

A. 研究目的

医薬品辞書の標準化に関して国際的な動向を調査する。また、ISOやWHOにおいて検討されているものの、実際に使用できる医薬品辞書が存在しないことから、我が国の医療用医薬品を対象として、医薬品辞書の作成を試みる。

B. 研究方法

国際的動向については、ICH、ISOを中心に調査する。また、辞書を作成する医薬品の母集団としては平成21年1月末現在に（財）医療情報システム開発センターで運用されている標準医薬品マスタを対象とし、昨年度までの検討結果を参考に、医薬品辞書の構成要素は「成分

名」「剤形」「規格」の3つとすることとし、特に「剤形」については、昨年度の検討結果を踏まえた上で、内服薬については基本的には外観上の剤形とし、薬剤学的な工夫がなされているもの等特殊なものについてはそれらの用語を加える形で検討を行うこととした。また、外用薬については外観上の剤形に加えて、用途等に使用される用語を整理した上で、これらを加えた形での剤形とすることとした。

医薬品辞書を作成する医薬品は、単味の医薬品とし、配合剤等及び結果的に処理できないものについては、今回の作業外とすることとした。

C. 研究結果

1. 医薬品辞書の国際的動向

ICH M5は「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」に関するガイドラインの策定を行うトピックであり、ICH E2B で定めた副作用報告において使用されることになる。つまり、E2B のデータ項目のうち、医薬品名、投与経路、剤形、力価等において使用されるコードや管理用語の体系を整備するものである。M5 ガイドラインは 2004 年より検討が開始され、2005 年には Step2 承認、すなわち基本合意が得られ、その後 Step3 としてパブリックコメントが実施された。さらに次の段階として電子仕様の開発を進めるに当たり、その実施は国際標準化の必要性等の理由から、ICH 外の組織である International Organization for Standardization (ISO) に委ねられた。M5 は ISO において、5つのプロジェクトに分割され、それぞれ prEN11615 MPID, prEN11616 PhPID, prEN11238 Ingredients, prEN11239 Dose Forms, Route of Administrations, Units of presentation, prEN11240 Units of measurement と呼ばれている。

各プロジェクトは国際標準を目指し、データ項目や適用範囲を拡大し、M5 とは異なるビジネス要件の定義が進行中である。prEN11240 Units of measurement については、既存のコード体系との調和を目指し、Unified Code for Units of Measure を採用することが決定された。また、ISO は電子仕様の開発を行う組織ではないため、他の組織が実施することになると思われるが、現時点では未定である。

2. 医薬品辞書の作成の試み

平成 21 年 1 月末の標準医薬品マスタに収載

されている内服及び外用の医薬品数（販売包装単位）は、HOT 13 レベルで 36, 297 件であった。これを包装単位ではなく、医薬品単位にするため HOT 9 レベルで単一化したところ、15, 104 品目となった。

これらには、配合剤が 927 品目、ランサップのように 3 つの単味の医薬品が同一パッケージされている医薬品 2 品目は今回の対象外であることから、結局医薬品辞書を作成する医薬品数は 14, 175 品目となった。

しかしながら、漢方生薬等は上記基本ルールで表現することには困難が伴うことから、今回の作業では対象外とした。また、消毒薬等においても規格等での標準化を行うことが難しいもの等が存在したため、今回の作業では対象外とすることとした。これらの理由で、最終的に今回の作業対象外とした医薬品の数は 1, 296 品目となったことから、医薬品辞書として収載する医薬品の総数は 12, 879 品目となった。

対象となった医薬品を「成分名」「剤形」「規格」の 3 要素について作業を行った。その結果、成分数としては 1, 350 となった。資料 4「表 1 成分名マスタ」にそれらを示すこととする。また、「剤形」としては 126 種となった。資料 5「表 2 剤形マスタ」として剤形の一覧を示す。

これらを基本として、「成分名」「剤形」「規格」の 3 要素からなる医薬品辞書を作成した。その結果は別添資料として一覧を示すこととした(資料 6 作成した医薬品辞書)。なお、成分名、剤形の 2 項目については今後の作業の手助けとなるよう、成分名マスタ、剤形マスタとして別途メンテナンスが容易になるようにした。

D. 考察

今回の医薬品辞書は、基本的に我が国におけ

る医療用医薬品の内服薬、外用薬の単味剤を対象としたが、対象外とした配合剤については、今回作成した成分名マスタの番号と規格に含まれる数字を1つの「成分名」と考え、この新たな「成分名」を成分名マスタの番号でソートして処理を行うことにより、配合剤の同一性を確認することは可能である。また、注射薬についても、基本的には今回使用された手法を用いることで、医薬品辞書に収載を行うことは可能と思われる。

E. 結論

医薬品辞書の国際的な標準化に関しては、ICH M5「医薬品辞書のためのデータ項目及び基準」に関するガイドラインがある。同ガイドラインはICH E2Bのデータ項目のうち、医薬品名、投与経路、剤形、力価等において使用されるコードや管理用語の体系を整備するものである。次の段階として電子仕様の開発を進めるに当たり、その実施はISOに委ねられ、ISOにおいては5つのプロジェクトに分割されて、それぞれ国際標準を目指し、データ項目や適用範囲を拡大しM5とは異なる

ビジネス要件の定義が進行中である。

我が国の医療用医薬品のうち、内服薬と外用薬をベースにして、12,879品目について医薬品辞書を作成した。結果的に今回対象でありながら、医薬品辞書を作成することができなかった医薬品数が1,296品目となったことは、残念な事実である。

これらの品目及び注射薬について、何らかの形で作業が行われ、今回作成した医薬品辞書がWHOやISO等において検討をするための、具体的なたたき台となることを希望するものである。

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得
なし
2. 実案新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
小出大介、岡田美保子	医薬品の電子的個別 症例安全性報告	医療情報学	28(Suppl)	436-9	2008