

20000841

厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

国際的動向を視野に入れた医薬品安全性情報の
電子的伝達システムに関する研究

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 開原成允

平成13（2001）年4月

目 次

I. 総括研究報告	
国際的動向を視野に入れた医薬品安全性情報の 電子的伝達システムに関する研究 開原 成允	1
II. 分担研究報告	
1. 医薬品安全性報告のデータ項目と用語に関する研究 小出大介	5
2. 医薬品安全性報告の電子的仕様の開発と評価に関する研究 岡田美保子	9
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	15

厚生科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業)
総括研究報告書

国際的動向を視野に入れた医薬品安全性情報の電子的伝達システムに関する研究

主任研究者 開原 成允 財団法人医療情報システム開発センター理事長

研究要旨 迅速かつ正確な伝達が必要とされる医薬品安全性報告については、電子的手段の導入が有効である。安全性報告を電子的に記録し、伝達することにより、広い範囲に迅速かつ正確に配布できるだけでなく、さらに標準化された仕様に基づいて伝達することにより、データの検証やデータベース保存など一連の過程を自動化して、信頼性の高い安全性報告データベースの構築へと導くことが可能となる。そこで本年度は、安全性報告のデータ項目と、電子交換のための標準仕様の策定を行った。策定した仕様については、小規模な実験を通じて検証を行った。国際的に流通する医薬品の安全性確保のためには国内外での安全性情報の交換が必須と考えられることから、本研究で策定する仕様は、日米 EU 医薬品規制国際会議(ICH)によるガイドラインに準拠するものとした。本研究で得られた成果は、行政における医薬品安全対策に貢献するものとする。

A. 研究目的

国際的に流通する医薬品の安全性確保のため、国内外で発生した医薬品副作用報告(以後、安全性報告とよぶ)を早期に入手することが求められており、それには情報通信技術に基づいた電子的伝達の手段が有用である。安全性報告を電子化することにより、迅速かつ正確に、様々な医療関係施設や組織に広く安全性情報を伝達することが可能となる。安全性報告の電子的伝達を実現するためには、標準化された仕様、しかも内容的にも情報技術的にも緻密に検討された仕様を確立することが必須である。そこで、国内における医薬品安全性情報の作成、伝達、蓄積、利用という一連の過程を電子的に行うための枠組み、すなわち安全性報告電子的伝達システムを実現することを目的として、安全性報告のデータ項目と電子的伝達に関する国内標準仕様を確立する。

医薬品の安全性情報については国際的に交換し、共有化をはかることが必要であることから、国内標準仕様は、国際的な標準と整合性を保つことが必須である。安全性報告に関する国際標準としては、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)により、データ項目、電子的伝達仕様、および用語について標準が開発されている。そこで、本研究で策定する国内仕様は、すべて ICH 標準に準拠するものとする。

B. 研究方法

本研究は3年間に渡って実施する計画であり、本年度はその1年目として、安全性報告のデータ項目および電子交換書式について国内仕様の検討と

実験的検証を行う。研究計画の実施にあたり、関係組織から研究協力者を得て検討会を組織した。

1. 安全性報告に関するICH標準

本研究は、ICHにおける以下の文書で定義される標準に準拠して実施する。

- ① ICH E2Bステップ4ガイドライン「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目」(ICH E2B Step4 Guideline “Data Elements for Individual Case Safety Report” Version 4.4) 以下、これをICH E2Bガイドラインとよぶ。
- ② ICH M2「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」(ICH M2 “Individual Case Safety Report Specification Document” Version 2.3) およびICH ICSR DTD Version 2.1 以下、これをICH M2仕様書とよぶ。

また用語としては、ICH標準である国際医薬用語集MedDRAの日本語版MedDRA/Jを用いる。

2. 実験の実施計画

実験は3年間の研究計画を通じて、以下の3段階で実施する。

- ① 小規模実験: 安全性報告の電子書式の検証
- ② 中規模実験
 - a) 前期: 安全性報告のデータ項目の検証
 - b) 後期: 安全性報告のデータ項目と電子的伝達に関する仕様を統合した検証
- ③ 大規模実験: 国内安全性報告電子的伝達システムに関する検証

本年度は、①の小規模実験と、②a) 中規模実験・前期までを実施することとした。

3. 実験の方法

安全性報告のデータ項目の検討については、模擬的なデータを作成して、検討会のメンバーである複数の参加者がICH E2Bガイドラインにしたがって独自に報告書の記載を行った。これにより現行のデータ項目とE2Bデータ項目との対応付けが問題なくできるか、また作成者間で意味内容的に同等の報告書を作成しうるかを検討した。

電子的伝達については、ICH M2仕様書に基づいて国内安全性報告電子書式について検討し、特に製薬企業から規制当局への報告の場合を対象として、小規模な電子的データ交換実験を実施した。データ伝送にはインターネットを用い、暗号化方式としては暫定的にPGPを用いた。また本実験における受信側のシステムとしては、厚生省医薬安全局(現厚生労働省医薬局)にて開発されたESTRIゲートウェイプロトタイプを借用した。ただしESTRIとは、ICH M2のトピックである”Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information and data”の略である。ESTRIゲートウェイは、医薬品規制情報の電子データ交換において通信プロトコルなどの情報技術標準をただ一つに限定するのを避け、複数標準を許容するための仕組みを表す概念で、各規制当局にESTRIゲートウェイを導入することがICH M2専門家会議よりICH運営委員会に対して勧告されている。

C. 研究結果

1. 安全性報告のデータ項目の検討

① 現行の項目とE2B項目との対応

現行の安全性報告のデータ項目からICH E2Bガイドラインにしたがったデータ項目への対応付けが問題なくできるか検討を行った。この目的のため、現行の様式による実際の安全性報告に近い内容の報告例を10例作成し、検討会からの参加者が、それぞれE2Bの形式で報告書を作成した。E2B形式の報告書としては、ICH M2による電子交換書式の形式(インスタンスとよぶ)まで作成した。インスタンスの作成においてみられた問題点を要約すると、以下の通りである。

- i) 現行のデータ項目にあつてE2B項目にない場合。たとえば「入院/外来の区分」や「患者の職業」など。
- ii) E2B項目の方が、現行の項目より、詳細な記述を要する場合。例としては「B.4.k.16 薬剤に対して取られた処置」や「B.4.k.18.4 評価結果」など。

- iii) 作成者が判断に迷う場合。たとえば「B.4 薬剤情報」における併用薬の定義や、またDLS Tの結果などは「B.4.k.13.3 評価方法」ではなく「B.3 検査結果」に記載するのかなど。

これらについては、実際の報告書作成担当者に対する説明が必要であり、E2Bガイドラインの他に補足資料として国内向け実施マニュアルを整備することとした。

② 作成されたインスタンスの妥当性

作成されたインスタンスの妥当性を検討するため、検討会から参加した2名が、独立にインスタンスを作成し、これを比較してみた。プログラムによる単純なファイル比較の結果では約50%に記載の相違がみられた。相違の中には i) 内容的には同じであるが表現が異なる場合と、ii) 判断や理解の違いから記載内容自体に相違がある場合があり、後者が全体の相違の約97%を占めた。

この結果に基づいて、補足的な実施マニュアルに加えるべき解説の内容を具体的に検討した。

2. 安全性報告電子的伝達の検討

① 安全性報告の電子交換書式

i) データ項目の属性定義

ICH M2仕様書ではE2Bの各データ項目について、長さや書式などの属性を定義している。このうち「長さ」については、文字数と利用可能な文字種を定義している。M2仕様では文字として英数字・記号のみを想定しているが、日本語の場合は漢字、平仮名、カタカナ、英数字・記号を利用し、さらにカタカナ、英数字・記号には全角と半角がある。そこで各データ項目について文字種を示すほか、国際的互換性を保つため英数字・記号のみが適切な項目については全角文字を用いない、半角カタカナは不可とするなど、国内向けの項目属性定義の案を策定した。

項目属性定義は安全性報告の電子交換に必須ではないが、各組織内におけるデータベース設計や応用プログラム開発、あるいは商用のソフトウェアシステム開発の際に参考となるものである。

ii) 安全性報告の作成と検証の方法

安全性報告の電子交換書式はSGML(Standard Generalized Markup Language)に基づいている。SGMLでは、各項目ごとに開始タグと終了タグの間にデータを記入する。また項目のグループもタグでくくって表現する。記入の仕方については、一定の文法が定義されており、安全性報告はその文法に基づいて作成しなければならない。作成者は安全性報告の提出にあたり、文法的に正しく記

入されているか、検証を行う必要がある。手作業では困難なことから、データ入力・検証ともに専用ソフトウェアを利用することを推奨し、専用ソフトウェアに必要と考えられる標準的機能を提案した。

iii) XML への移行について

近年インターネットを通じた情報交換に、XML(Extensible Markup Language)が利用されている。安全性報告の電子交換書式が開発された時点では XML の利用環境が十分に整っていなかったため、交換書式は SGML で定義されているが、同書式は適当な時期に XML に移行できるように、XML に準拠する形で定義されている。現在では、XML として処理する場合には、XML 対応のブラウザで安全性報告を、形式を整えて表示できるなど、取り扱いが容易である。今後の電子書式の普及をはかる上では XML として扱う方が実際的であると考えられる。

② 電子的交換実験

M2 仕様に準拠して作成した安全性報告のテストデータ 27 件を用いて、インターネット上でセキュリティを伴うデータ伝送実験を行った。テストデータは、それぞれ性質の異なる誤りを含んだもので、2 個所の送信側から、受信側に送信した。暗号化には暫定的に PGP を用いた。

受信側においてテストデータを復号化した後、内容を目視にて確認し、事前に郵送されたフロッピーディスクの元データとプログラムにより比較照合した。ただし 27 件のうち、2 件は実験の対象外として除外した。25 件のサンプルを対象として検討した結果、すべてについて問題なく受信し得たことを確認した。

D. 考察

国内安全性報告電子的伝達システムに関する研究の3年計画の1年目として、本年度は安全性報告のデータ項目と電子交換書式について検討し、実験的に検証を行った。実験は、電子交換書式の検討を目的とする小規模実験と、データ項目の検討を目的とする中規模前期実験までを実施した。次年度以降において中規模後期、および大規模実験を実施する計画である。

1. 安全性報告データ項目の検証

現行の安全性報告様式に近いデータをもとに、E2Bガイドラインにしたがって実際に報告書(インスタンス)を作成してみた。作成にあたってみられた問題点は①現行のデータ項目にあってE2Bデ

ータ項目にない場合、②E2Bデータ項目が現行よりも詳細な情報の記入を必要とする場合、③作成者が判断に迷う場合、の3種類に分類された。この結果より、ICH E2Bガイドラインだけでは、実際の報告書の作成者が一定の解釈をすることは困難と考えられ、早急に補助的な実施マニュアルを作成することとした。また実施マニュアルとともにQ&A集などをホームページ上に掲示するなどの措置も必要と考えられる。

また電子交換書式の形式で記述したインスタンスの妥当性について検討するため、2名の参加者が独立に作成したインスタンスの相互比較を行ってみた。その結果、全体の50%程度に相違がみられた。これを「内容的には同じで表現が異なる場合」と「判断や理解の違いにより、内容的な相違が生じた場合」に分類すると、後者が相違の97%を占めた。この結果は単純なファイル比較によるため、相違の内容をさらに詳細に検討することによって差は小さくなる可能性はある。今回のデータをもとにして今後、標準サンプルインスタンスを作成する予定であり、実施マニュアルやQ&Aの整備、また作成者が経験を積むことにより、こうした相違は縮小できると思われる。

E2Bガイドラインにしたがって実際に報告書の作成を行うことにより、問題点が明らかとなり、その対策を具体的に検討することができた。今回は2名でインスタンスを作成したが、次回は規模を拡大して実験を行い、作成者間の相違についてさらに詳しく分析し、解釈上の相違が生じないよう徹底的な対策を行う必要がある。

2. M2 勧告と電子的伝送方式

本年度は企業から規制当局への報告を想定して、インターネットを介した小規模なデータ伝送実験を実施した。インターネット上でのデータ伝送では、セキュリティが問題となるが、本年度の実験では、暗号化として暫定的にPGPを用いた。

ICHでは情報技術に関する標準を定めた一連のM2勧告があり、安全性報告の伝送は、M2勧告に準拠することが想定されている。電子的伝送のセキュリティに関しては以下の勧告がある。

「勧告Security 4.1:インターネット上での安全な電子データ交換(Electronic Data Interchange)のためのEDIソフトウェアの利用と、EDIソフトウェアが満たすべきセキュリティ機能に関する要件」

近年、安全で信頼性の高いネットワーク環境を構築するための情報技術基盤の整備が進められている。現在、広く採用されているのは公開鍵暗号化方式とよばれる方法である。1997年3月に上記の勧

告がなされて以来、欧州、米国では、それぞれ安全性報告の電子的伝送パイロットが実施されているが、M2勧告4.1を満たす方式は一通りではないため、米国、欧州で異なる方法が採られている。現在、我が国においては各種電子申請のための政府認証基盤(GPKI)が検討されているところであり国内でGPKIが実装された時点においては同基盤に基づいた電子的伝送の方式を取り入れる必要がある。さらに、将来的には国際的な互換性を保証するため、国際的電子交換パイロットを実施する必要があると考える。

3. 今後の交換実験に向けて

今年度の研究では、受信側の処理機能としては、受信した安全性報告メッセージの構文検証までを対象とした。実際の安全性報告電子的伝達においては、これに加えて、内容的な検証(必須項目の欠如、不正な値など)、データベースへの自動格納、確認応答の処理が必要であり、次年度の規模を拡大した交換実験は、これらの過程をすべて対象として実施する必要がある。また、確認応答とは、一般にメッセージを受信した側が、送信側に対して受信状況を通知するものであるが、M2仕様書では受信した安全性報告に対する確認応答を定義している。しかしどのようなエラーについて、どのような応答を返すかなど、詳細については各地域の任意とされており、確認応答の内容について、国内における仕様を定義する必要がある。

E. 結論

国内における安全性報告の作成、伝達、蓄積、利用という一連の過程を電子的に支援することを目的として、安全性報告国内仕様の策定と、実験的検証を3年計画で行うこととした。本研究は、国際的な安全性報告の標準と整合性を保つため、すべてICH標準に準拠するものとする。

今年度は3年計画の1年目として、安全性報告のデータ項目と電子交換書式について検討を行い、小規模な実験により検証を行った。その結果、データ項目については、ICH E2B 様式に準じて記載する際の具体的な問題点を分析・整理し、対応策を検討することができた。この結果に基づいて、E2B ガイドラインを補足する実施マニュアルの整備を早急にはかることとした。また電子交換書式については、小規模実験を通じて形式的には問題なく適用できることを確認した。また著しく変化する情報技術、社会的技術基盤を踏まえて、ICH M2 標準準拠の電子的伝送を国内で実施していく上での課題を整理し、対応を提案した。今年度の研究成果を踏まえて、次年度は規模を拡大した実

験を実施する予定である。

本研究の成果は、国内行政における医薬品の安全対策に貢献するものであり、また国際的な医薬品安全性情報の交換、共有化を促進するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 開原成允: ICH 医薬品安全性情報電子的標準-国内への導入に向けて、「ICH の概要および医薬品安全性情報電子的標準の位置づけ」, 医学のあゆみ, Vol.193, No.11, 911-912, 2000.
- 2) 小出大介: ICH E2B -個別症例安全性報告の伝送のためのデータ要素, 医学のあゆみ, Vol.193, No.13, 1025-1029, 2000.
- 3) 岡田美保子: ICH M2 -個別症例安全性報告の電子的伝送に関するメッセージ仕様, 医学のあゆみ, Vol.193, No.13, 1030-1034, 2000.

2. 学会発表

- 1) 岡田美保子、開原成允、小出大介: 医薬品規制情報電子的標準に関する検討 -電子申請を中心として、第20回医療情報学連合大会論文集, 306-307, 2000.

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

医薬品安全性報告のデータ項目と用語に関する研究

分担研究者 小出大介 東京大学医学部附属病院助手

研究要旨 医薬品の安全性確保のためには、その安全性情報の迅速かつ正確な伝達が必要である。増大する安全性情報を、的確に処理するためには電子的手段の導入が有効であるが、その前提として、まず入力されるデータ項目自身が標準化される必要がある。そこで、本年度は安全性報告のデータ項目の検討について、現行の制度に則って作成された模擬データをもとに国際的なガイドラインに従ったデータ入力による電子的なインスタンスを作成し、比較検討を行った。国際的に流通する医薬品の安全性確保のためには国内外での安全性情報の交換が必要となることから、ここで入力上参照されたドキュメントについては、日米 EU 医薬品規制国際会議(ICH)によるガイドラインに準拠するものとした。比較検討の結果、特に大きな問題点についてはみられなかったものの、微細な問題点に関してリストアップして大きな分類によって整理し、そのうえ解決に向けた対策まであげることができた。これらの成果をもとに実施マニュアルなどさらに参考となるドキュメントの充実をはかっていくことによって、国際的伝達も可能で、しかもより正確で迅速な我が国の医薬品安全対策の拡充がなされるものと思われる。

A. 研究目的

医薬品は国内のみならず、国外にも流通しており、その安全性確保のためには、国内外で発生した医薬品副作用報告(以後、安全性報告とよぶ)を早期に入手し、迅速に対処する必要がある。近年では医薬品の安全性情報は急増してきており、それらを的確に処理するためには、情報通信技術に基づいた電子的伝達的手段が有用と思われる。安全性報告を電子化することによって、迅速かつ正確な伝達が可能となり、さらには信頼性の高い安全性情報データベースの構築も可能となり、蓄積された情報を解析することにより、未知の問題点の発見、究明にも役立てることができる。

安全性報告の電子的伝達を実現するためには、その前提として標準化された仕様、しかも技術面・運用面を共に考慮に入れた詳細な仕様を作成する必要がある。そこで、国内における医薬品安全性情報の作成、伝達、蓄積、利用という一連の過程を電子的に行うための枠組み(安全性報告電子的伝達システム)を実現することを目的として、本研究全体が計画されている。その中で、当分担研究者が受け持つところは、安全性報告の項目と用語に関する部分であり、まず本年度は現行の医薬品安全性項目と国際的な医薬品安全性報告の項目とのすり合わせを検討するとともに、さらに国際標準である用語についても、検討の上で注意点を明記した上で取り入れることとなった。

国際的な標準に関しては、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)により、データ項目、電子的伝達仕様、および用語集が開発されている。医薬品

の安全性情報については国際的に交換し、共有化をはかることが必要であることから、本研究で策定する仕様は、国際的標準と整合性を保つことが必須である。そこで本研究においては ICH 標準に基づいた国内安全性報告電子的伝達・標準仕様を策定する上でのまず項目の検討を行っている。

B. 研究方法

ICH E2B EWG(Expert Working Group)によるガイドラインに基づいた安全性報告データ項目について、実験的に検証を行った。本研究の実施にあたっては、関係組織から研究協力者を得て検討会を組織し、研究計画を遂行した。検証実験では安全性報告の模擬的データを10症例分作成して、検討会のメンバーである複数の参加者がE2B様式で独自に報告書の記載を行い、参加者間で意味内容的に同等の報告書を作成しうるか検討した。本実験はICH E2Bステップ4ガイドライン「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目」(“Data Elements for Individual Case Safety Report” Version 4.4)に準拠して実施した。このガイドラインは英文であるが、日本語訳版を事前に作成し、参加者に配ることにして、英語の解釈上の参加者間における違いは生じないようにする配慮を行っている。また日本語訳は適切な表現になるよう関係者間で何度も改訂を行ったものである。

データ項目の検討においては、模擬症例データに関して上記のICH E2B ガイドライン日本語版に基づいて安全性報告を電子的なSGMLのインス

タンスとして、それぞれ1症例ごとに1つの報告として作成した。そしてそのインスタンス作成において問題となった点や、注意すべき点について症例番号、項目番号、項目名、問題点または注意すべき内容を1レコードとするリストにしてまとめた。これら問題点と注意点に関しては、大きな分類わけを行い、それぞれについてさらに対応策についても検討することにした。

さらに作成されたインスタンスの妥当性に関しては、複数の入力者間における作成されたインスタンスの比較をすることによって行った。電子的な形態であることから、まずはコンピュータによる自動比較（ファイルコンペアー）によって、相違点を抽出し、さらに内容の相違について詳細に比較検討を行うことにした。これらの相違についても大きく分類わけを行って整理することにした。作業の流れに関しては下記の図1に示す。

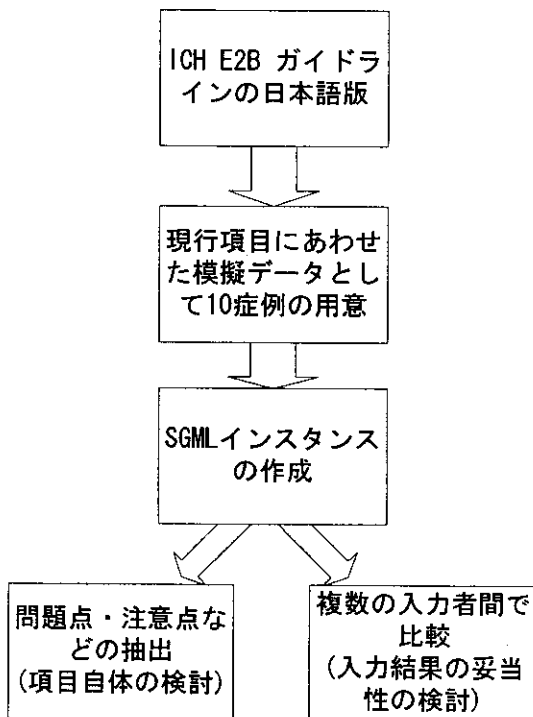


図1. 作業の流れ図

使用する用語としては、国際医薬用語集MedDRAの日本語版MedDRA Jを用いた。ただし今年度の検討においては、用語選択における違いまで考慮することとなると、作業および評価が複雑すぎることになることから、あくまで項目の検討に焦点をおくことに限定するために、予め選択すべき用語について指定した上で実験の作業を行った。

C. 研究結果

2. 安全性報告データ項目の検討

現行の安全性報告のデータ項目から新しいICH標準準拠のデータ項目への対応付けが問題なくできるかを検討する上で、検討会メンバーの協力を得て、現行の様式による実際の安全性報告に近い内容の報告例を10症例の作成をまず行った。これをもとに各症例ごと新しいICH標準であるE2Bステップ4 ガイドラインに従った形式で、電子的なSGMLのインスタンスが作成された。作成者は検討会メンバー2名にて行われ、20種類のインスタンスが作成された。そのインスタンス作成において問題となった点や注意すべき点についてまずリストにしてあげられた件数は、入力上の問題点としては19件、判断がわかれたり窮したりしたものとしては42件であった。そのリスト内容を本報告書上に全て載せることはスペースをとるだけでなく、理解も困難であると思われることから、さらに以下の3種類にまとめた。

《問題点の分類1》

現行の報告用データ項目にあって新データ項目にないもの

<具体例>

B.1「患者特性」における入院/外来の区分や患者の職業、B.4「薬剤情報」で薬剤中止理由を記載しない点など。

<対応>

基本的に今後は入力不要である。

《問題点の分類2》

新データ項目が現行より詳細な情報を記入する点

<具体例>

B.4.k.16「薬剤に対して取られた処置」で開始、終了まで記入することやB.4.k.18.4「評価結果」で従来は「S・O」程度でしか記入していなかったことなど。

<対応>

基本的に記載がない場合はブランクにする。

《問題点の分類3》

判断に窮する場合

<具体例>

B.4「薬剤情報」で併用薬の定義、DLSTの結果などはB.4.k.13.3「評価方法」ではなく、むしろB.3「検査結果」の項へ記載することなど。

<対応>

E2Bのガイドラインの日本語版以外にも補足資料としての国内向け実施マニュアルを作成する。

2. インスタンスの妥当性の検討

作成されたインスタンスの妥当性を検討する一手段として、メンバーの2名がそれぞれ独立してインスタンスを作成して同じ内容のものが作成されるか比較も行った。コンピュータによる自動化された単純なファイル比較の結果によって約60% (7,089箇所) において記載が異なることが判明した。これらの結果は次の2種類に分類された。

①内容的には同じであるが、表現が異なる。

(例) 検査項目名、報告者のコメントなど。

②記載内容自体の判断、理解の違い。

(例) 副作用/有害事象の診断に関連する検査および手技の結果における違いや、薬剤情報の記載の違い。

この後者の違いが全体の相違の約95% (6752箇所) を占めるため、この点においてもE2Bのガイドラインに加えてさらに補足的な「実施マニュアル」に解説を加えることにした。

D. 考察

まず本研究の位置付けを明確にしておく、全体として本年度は安全性報告のデータ項目と電子的伝達の仕様策定を行い、実験的に検証を行っている。そして実験としては、小規模実験、中規模実験(前期と後期の二段階実験)、大規模実験の三段階で実施する計画としている。本年度は、このうち安全性報告の電子的仕様の検証を目的とする小規模実験と、安全性報告のデータ項目の検証を目的とする中規模実験・前期を実施した。この中で、小規模実験はあくまで電子的な情報のやり取りを確認する意味での実験で、使用したデータも現実の安全性情報の内容にとらわれないものであった。そして中規模の前期として、実際の安全性報告により近い模擬データを使用して、実際にICH E2Bのガイドラインに従って、電子的な安全性報告が正しく作成することを確認するために本実験が実施されたのである。次年度以降、規模を拡大した実験を実施する予定であり、その詳細は後述する。

1. ICH E2Bガイドラインに従ったデータ入力について

現行の安全性報告様式をもとに新しいICH E2Bガイドラインに準拠したデータ項目によるインスタンスの作成を実際に試みたところ、概ね問題なく処理できることが判明した。しかし細かな点で問題がないわけではなく、その問題点を3種類に分類した。まず一つ目として「現行のデータ項目

にあつて新データ項目にないもの」についてはデータ変換の上では基本的に入力しなくてもよいと思われるが、実際に運用後に再度検討してみる必要はある。二つ目の「新データ項目が現行より詳細な情報を記入する点」においてはデータ変換においては空白にしておけばよいものであるが、今後入力方法を規制当局側から指導して、実際の報告者側に広く周知する必要があると思われる。3点目の「判断に窮する場合」においてはE2Bのガイドラインを補足する目的で、早急に実施マニュアルを作成するとともに、折に触れQ&A集などを発行し、ホームページ上に掲示するなどの措置を取る必要もあると思われる。またそのためには、色々事前に取り決めを明確にする点もあると思われ、この点に関しては関係者間で、さらに協議していく必要があると思われる。

2. インスタンスの妥当性について

インスタンスの妥当性を検討することは大変困難なことであるが、今回2名の入力者が独立してインスタンスを作成し、比較検討することで試みた。60%程度の相違がみられたが、単なる内容的には同じであるが表現が異なる程度の微細のものから判断や理解が異なることによる違いまであり、特に後者が相違の97%を占めることとなった。そもそもこれらは単なるファイルコンペアーをもとにしているの、さらに詳細な検討によってこれらの相違はより小さくなる可能性はある。そして今回のデータをもとにした標準サンプルインスタンスを作成する予定である。また今回見られた相違についても、やはり実施マニュアルやQ&Aの作成や、実際の入力者も経験を積みればそれらの相違は少なくなっていくものと思われる。

3. 中規模後期試験に向けた取り組みについて

今回の中規模前期試験において実際にE2Bのガイドラインに従ったデータ入力を検討でき、問題点の整理およびその対策についてもまとめることができた。今後平成13年度中期に予定している中規模後期試験に向けて、まず平成13年度前半までに作成されたインスタンスにおける判断や理解の違いによる相違について、より詳細な検討を行い標準サンプルインスタンスを作成するとともに、検討した問題点を整理した上でその対策を検討する。それらに加え、インスタンス作成における問題点の3分類およびその対策案も含めて国内実施マニュアルも中規模後期試験実施までに作成する予定である。そして中規模前期では2名であったインスタンス作成者の数も後期では10名程度以上に増やし、それらの間で相互に結果が一致するか

を検討し、その問題点および対策についてもまとめ、国内実施マニュアルおよびQ&Aに反映させる必要があると考えている。

E. 結論

医薬品の安全性情報について今後の電子化に向け、その技術的検討のみならず、データ項目自身の標準化が重要であり、そのため ICH E2B で合意された国際的標準のガイドラインに従ったデータ入力が可能であるか、国内のこれまでの現行の報告例にしたがったデータを実際に電子的な報告書として作成を試みて、比較検討を行った。作成上、大きな問題はなかったが、微細な点で問題点などの整理が行われ、今後さらに調整の上、ガイドラインに加えて実施マニュアルの制定や Q&A の作成が必要と思われた。今年度作成された安全性報告例のインスタンスをもとに、さらに標準的なインスタンスというものも作成し、それをもとに次のステップとしてより規模を拡大し、また電子的な ICSR を作成する上での実施マニュアルおよび Q&A 集といった資料の充実によって、今後国内外の行政における医薬品の安全対策における電子化をスムーズに進め、迅速で、信頼性の高い医薬品の安全性確保の体制拡充に貢献していくものと思われる。

F. 研究発表

2. 論文発表

- 1) 小出大介: ICH E2B -個別症例安全性報告の伝送のためのデータ要素, 医学のあゆみ, Vol.193, No.13, 1025-1029, 2000.

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

医薬品安全性報告の電子的仕様の開発と評価に関する研究

分担研究者 岡田美保子 川崎医療福祉大学教授

研究要旨 迅速かつ正確な伝達が必要とされる医薬品安全性情報については、電子的手段の導入が必須と考えられる。安全性報告の作成、伝達を電子化することにより、瞬時に広範囲に伝達できるだけでなく、誤りの検証や、データベース保存のプロセスなどを自動化することにより、質の高いデータベースの構築へと導くことも可能となる。電子化された安全性報告が、最大限有効に活かされるためには、標準化された精密な仕様が不可欠である。そこで、安全性報告の電子交換書式を中心として、国内における安全性報告の電子化・電子的伝達のための技術仕様について細部に渡り検討し、小規模な電子交換実験を通じて検証を行った。安全性情報については、国際的に交換・共有化をはかることが望まれるが、国際的には、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)により、安全性報告の標準が開発されており、電子的伝達については ICH M2 専門家会議による仕様書が策定されていることから、本研究で検討する仕様は、ICH M2 仕様に準拠することとした。

A 研究目的

迅速かつ正確な伝達が必要とされる医薬品安全性情報については電子的手段の導入が必須と考えられる。安全性報告の作成、伝達を電子化することにより、瞬時に広範囲に伝達できるだけでなく、誤りの検証や、データベース保存のプロセスなどを自動化することにより、質の高いデータベースの構築へと導くことも可能となる。電子化された安全性報告が最大限有効に活かされるためには、標準化された精密な仕様が不可欠である。そこで電子交換書式を中心とする安全性報告の国内標準について検討し、実験的に検証を行う。国際的には日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)により、安全性報告に関する標準が策定されており、電子的伝達に関しては、ICH M2 専門家会議により仕様書が策定されている。国内標準は国際標準との整合性を保つことが必須と考えられることから、本研究はICH M2標準に準拠することを前提として進める。

本年度は安全性報告のデータ項目属性、電子交換書式を中心として仕様を検討し、特に製薬企業から規制当局に報告する場合を対象として、小規模な伝送実験を行うことにより検証を行う。また ICH標準準拠を前提として、変化の著しい情報技術を踏まえて、安全性報告の電子的伝達に伴う問題点を整理し現段階で適切と考えられる対応策を検討する。

B. 研究方法

本研究は、厚生科学研究「国際的動向を視野に入れた医薬品安全性情報の電子的伝達システムに関する研究」の分担研究として位置付けられる。同研究班では、関係組織から協力を得て、検討会を組織している。本分担研究は、検討会より参加協力者を得て、実施した。

電子的伝達のための国内仕様は、ICH M2 専門家会議による「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」(Individual Case Safety Report Specification Document Version 2.3) および ICH ICSR DTD Version 2.1 に基づいて検討した。これを以下 ICH M2 仕様書とよぶ。なお ICH では個別症例安全性報告のデータ項目に関するガイドラインが ICH E2B 専門家会議により策定されており、ICH M2 仕様書は ICH E2B ガイドラインに準じている。

仕様の検証を行うため、本年度は製薬企業から規制当局への報告の場合を対象として、小規模なデータ伝送実験を行った。図 1 に安全性報告電子的伝達における処理の流れを示す。ただし ICSR とは Individual Case Safety Report(個別症例安全性報告)の略である。処理手順 1~4 は送信側、5~9 は受信側における処理である。受信側ではメッセージを受信すると、メッセージの構文検証を行い、続いて内容の検証の後、検証結果に応じてデータベースへの保存、確認応答の処理を行う。


```

<sender>
  <sendertype>1</sendertype>
  <senderorganization>エムツー,Inc.
</senderorganization>
  <senderdepartment>情報部</senderdepartment>
  .....
</sender>

```

図2 タグを用いた記述方法

1件の安全性報告全体は先頭に<safetyreport>を、最後に</safetyreport>を置いて表す。タグの名前や、タグの出現の順番、繰り返しの可否などを定めたものを DTD (Document Type Definition) という。DTD にしたがって記入されたデータはインスタンスとよばれる。M2 仕様書では E2B データ項目を定義した DTD を、ICH ICSR DTD とよび、同 DTD にしたがって作成されたデータを ICSR インスタンスとよんでいる。さらに安全性報告を伝送する場合は E2B データ項目のほか、送信者や受信者の識別情報、送信日時など伝送に必要な情報(ヘッダ情報)の付加が必要である。

ICSR インスタンスの作成には、あらかじめ全てのタグを入力したファイルを用意してワープロ等でデータを埋め込むことも可能であるが、入力作業は煩雑で、時間も要し、記入ミスも犯しやすい。また作成したインスタンスが DTD にしたがって構文上正しく記述されているか検証する操作が必要となるが、情報処理を専門としないユーザにとっては、その操作は必ずしも容易ではない。安全性報告のデータ入力・検証には専用ソフトウェアの利用が推奨される。ユーザはタグ付けや、文字種の制約等を意識することなく極力自然に入力できることが望ましい。専用ソフトウェアに一般に必要と考えられる機能は以下の通りである。

- ・送信者情報など定型的に入力する値については標準値を事前に設定できる。
- ・選択形式の項目の場合は、選択一覧からクリック操作等で値を選んで入力できる。
- ・可能な限り入力時の誤りを制御する。
 - 未入力の必須項目がある場合は注意を促す。
 - 文字種の誤りについては可能な場合は自動変換を行う。
 - 項目ごとに入力可能な文字種を制御する。
 - 内容的なチェック(上限値など)を行う。
- ・タグ付けは自動的になされ、伝送用のデータ形式が自動生成される。
- ・項目に関する説明機能(ヘルプ)がある。
- ・DTD に基づいた構文上の検証ができる。

③ XML への移行について

近年 XML(Extensible Markup Language)とよばれる言語が、急速に普及している。現在ホームページの記述には HTML が広く利用されているが、XML はウェブ上で高度な情報処理を行うために開発された HTML の拡張言語とみることができる。また XML は文法的には SGML に制約を加えたもので、XML の DTD の書き方やインスタンスの表し方は、SGML とよく類似している。ICH M2 により ICSR DTD が開発された時点では、XML の利用環境が十分に整っていなかったため、安全性報告の交換書式は SGML により定義されているが、適当な時期に即座に XML に移行できるように、ICSR DTD は XML に準拠する形で定義されている。XML として扱う場合は XML 対応のブラウザで安全性報告を、形式を整えて表示できるなど、今後の電子交換書式の普及をはかる上では XML として扱う方が実際的であると考えられる。図3に ICSR DTD にしたがって記述した安全性報告の模擬データ(インスタンス)をブラウザ表示した例を示す。(ただしブラウザに表示する場合は、スタイルシートを用意する必要がある。)

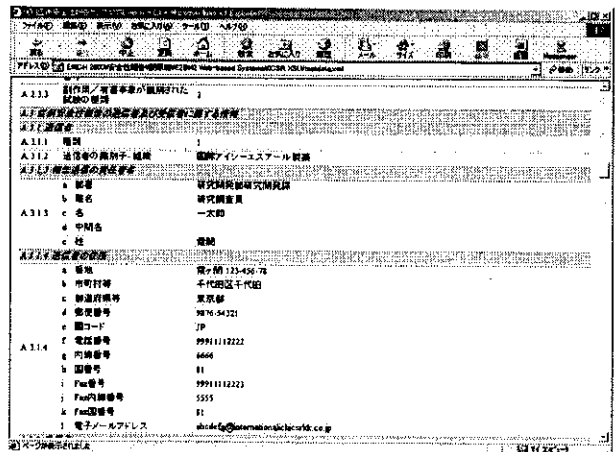


図3 XMLインスタンスとして安全性報告模擬データをブラウザで表示した例

2. 電子的交換実験

安全性報告の電子的仕様について検討するため、インターネットを介した小規模なデータ伝送実験を行った。実験は平成12年12月に実施した。

① 方法

実験にはICH M2仕様に準拠して作成した安全性報告テストデータ27件を用いた。テストデータは、それぞれ性質の異なる誤りを含んだものである。検討会から参加者を得て、送信側として2箇所、受信側として1箇所の実験箇所を設けた。ネ

ネットワーク伝送に先立ちテストデータを送信側からフロッピーディスクにより受信側に郵送した。テストデータに暗号化を施した上で、インターネットでメール添付により送信した。暗号化の方法としては暫定的にPGP(Pretty Good Privacy, Ver6.5.1i, Ver6.5.3)を用いた。

② 結果

受信側において暗号化されたテストデータを復号化した後、以下の確認作業を行った。

- ・ テストデータの内容を目視にて確認。
- ・ 復号化したテストデータを、フロッピーディスクのデータとプログラムにより比較照合。

受信した27件のうち、2件は実験の対象外として除外した。除外の理由は、1件は誤りの内容が今回の実験の範囲外であったためであり、また1件はテストデータの作成時に不当な値が入力されたためである。

2件を除く25件のサンプルを対象として検討した結果、すべてについて問題なく受信し得たことを確認した。

D. 考察

1. 伝送方式とM2勧告

本年度は製薬企業から規制当局への報告を想定して、小規模な伝送実験を実施した。暗号化については暫定的方法としてPGPを用いた。M2仕様書では安全性報告の伝送方式については特に明記していないが、伝送はM2勧告に準拠することが想定されている。安全性報告の電子的伝送に関わる勧告としては以下がある。

- a) 勧告 General 1.2 – ESTRI ゲートウェイの設置。
- b) 勧告 Network 3.1 – 通信ネットワーク(メッセージング)としてインターネット(SMTP/MIME)および X.400 (ISO 10021)の利用。
- c) 勧告 Security 4.1 – インターネット上での安全な電子データ交換(EDI)のための EDI ソフトウェアの利用と、EDI ソフトウェアが満たすべきセキュリティに関する要件。
- d) 勧告 Format 5.2 – 安全性報告の電子交換書式として SGML DTD の利用。
- e) 勧告 Format 5.3 – 規制情報を電子的に交換するための EDI メッセージヘッダー定義。

このうち、d)と e)については M2 仕様書に詳細が定義されているが、それ以外については明記されていない。勧告 3.1 の通信ネットワークについては、現時点ではインターネットの利用が実際的と考えられる。勧告 4.1 のセキュリティについては、

今後なお検討が必要である。これについては、以下に考察する。

2. 伝送のセキュリティ

近年、安全で信頼性の高いネットワーク環境を構築するための情報技術基盤の整備が進められている。現在、広く採用されている方法は、公開鍵暗号化方式とよばれ、その基盤は PKI (Public Key Infrastructure) とよばれる。公開鍵暗号化法では、たとえば A から B にメッセージを送付する場合は、B は自分の公開鍵と秘密鍵を用意し、A は B から「B の公開鍵」を入手して、その鍵でメッセージを暗号化して B に送付する。B はこれを自分の秘密鍵で復号化して読むことができる。このとき、A が入手した B の公開鍵が、間違いなく「B の公開鍵」であることを保証する仕組みが必要となり、このため証明書(certificate)がある。証明書は公開鍵の所有者に関する識別情報と公開鍵などからなる電子ファイルである。証明書の発行に対して責任を負う機関は認証機関または認証局(Certification Authority: CA)とよばれる。通常 CA は証明書の発行のほか、証明書の管理に必要な機能全般を担う。近年は商用の CA が利用可能であり、応用によっては企業等の組織が自身 CA となる方法もある。

M2 勧告 4.1 は、インターネットによる EDI 伝送のためのセキュリティ要件を定め、証明書に関しては「X.509 証明書標準にしたがうこと」としているが、その詳細や CA については触れていない。1997 年 3 月に同勧告がなされて以来、欧州、米国ではそれぞれ安全性報告の電子交換パイロットが実施されているが、M2 勧告 4.1 を満たす方式は一通りではないため、米国、欧州で異なる方法が採用されている。現在、我が国においては各種電子申請のための政府認証基盤(GPKI)が検討されているところである。今年度実施した小規模実験では、暫定的に PGP を採用したが、国内で GPKI が実装された時点においては同基盤に基づいた安全性報告電子的伝送の方式を取り入れる必要がある。さらに、将来的には国際的な互換性を保証するため、国際的電子交換パイロットを実施する必要があると考えられる。

3. 次回の伝送実験に向けて

今年度実施した小規模実験では、受信側の処理過程として、受信した安全性報告の構文検証まで(図 1 に示す段階 6 まで)を対象とした。国内安全性報告電子的伝達システムとしては図 1 の全段階の機能は必須であり、次年度の伝送実験に向けて、段階 7 以降の「内容に関する検証」、「データベース

ス保存」、「確認応答」の各機能の実装と検証が必要である。ここで確認応答とは、一般にメッセージを受信した側が、送信側に対して受信状況を知覚するためのもので、M2 仕様書では確認応答の仕様を定義している。確認応答のデータ項目としては、安全性報告の送信者・受信者識別子、メッセージ番号、受信日時、受信状況コードなどが定義され、さらに確認応答のための DTD が定義されている。安全性報告の受信状況としてエラーがあった場合は、その内容や、必要に応じて再送要求等を返すこととしているが、エラーの内容や、その対応措置については各地域の任意とされており、国内における確認応答メッセージの詳細を定義する必要がある。

E. 結論

国内における安全性報告の電子的伝達を実現するため、電子交換書式を中心とする安全性報告の技術仕様を検討し、小規模な実験を実施することにより仕様の検証を行った。本研究において策定する仕様は、国際的な安全性報告の標準と整合性を保つため、ICH 標準に準拠することとした。

本研究を通じて、国際標準を国内に導入する場合の具体的問題点を詳細に検討し、問題に対する対応策を提案した。また小規模な伝送実験により、

受信側における安全性報告構文チェックの段階まで、問題なく実施しうることを確認した。伝送のセキュリティについては、本年度は暫定的に PGP を使用したが、今後の国内における政府認証基盤 (GPKI) の実装状況に応じて、引き続き検討する必要がある。

今年度の研究成果を踏まえて、次年度は規模を拡大した実験を実施する予定である。次年度の実験では、安全性報告電子的伝達に関わる全過程を対象とする予定であり、実験的検証を通じて、有効で、信頼性の高い仕様の確立を目指す。本研究の成果は、国内における医薬品安全性報告電子的伝達システムの基盤となるものであり、また国際的な安全性情報の共有化に貢献するものとする。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 岡田美保子: ICH M2 -個別症例安全性報告の電子的伝送に関するメッセージ仕様, 医学のあゆみ, Vol.193, No.13, 1030-1034, 2000.

2. 学会発表

2) 岡田美保子、開原成允、小出大介: 医薬品規制情報電子的標準に関する検討 -電子申請を中心として, 第 20 回医療情報学連合大会論文集, 306-307, 2000.

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
開原成允	ICH 医薬品安全性情報電子的標準 - 国内への導入に向けて、「ICH の概要および医薬品安全性情報電子的標準の位置づけ」	医学のあゆみ	193 巻 11 号	911-912	2000
小出大介	ICH E2B - 個別症例安全性報告の伝送のためのデータ要素	医学のあゆみ	193 巻 13 号	1025-1029	2000
岡田美保子	ICH M2 - 個別症例安全性報告の電子的伝送に関するメッセージ仕様	医学のあゆみ	193 巻 13 号	1030-1034	2000

20000841

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
P.14「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。