

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13年度 総括研究報告書

主任研究者 開原 成允

平成14（2002）年 3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 | 7 |
| 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 | 27 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 35 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | |
| 資料 1. 「ICH E2B 準拠安全性報告記載様式に関する手引き書」 | |
| 資料 2. 「ICH E2B/M2 準拠安全性報告データ項目属性定義一覧(日本語対応)」 | |

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要求される医薬品の安全性報告については、電子的手段の導入が有効である。安全性報告の電子化は伝達手段としてばかりでなく、大規模データベースの構築に、そして安全性情報の解析に必須である。しかし信頼できる安全性情報を獲得するためには標準化された仕様が不可欠である。そこで本研究では、実験による検証を通じて国内安全性報告の電子化・電子伝達のための標準仕様開発を進めている。安全性情報については国際的に共有化をはかることが望ましいことから、本研究で検討する仕様は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)により策定された標準に準拠するものとする。本年度は、製薬企業 20 社の協力を得て、安全性報告の作成と伝達に関する実験を実施し、同実験結果に基づいて、ICH E2B ガイドライン解説書を作成した。来年度は国内における大規模テストを実施すると共に、医療機関を含めた伝達方式について検討し、さらに国際的な仕様の互換性の維持・向上に貢献することを目的として、国際共同研究を進める予定である。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

医薬品の安全性確保のため、国内外で発生した医薬品安全性報告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手段が有用である。本研究では、国内における医薬品安全性報告の作成、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様式の国内標準を確立する。国内標準は、データ項目の意味内容の解釈から電子的形式まで、厳密な定義がなされ、国内の報告制度への適用が可能であるものとする。国内標準は国際的標準との整合性を保つことが必須であることから、国内標準仕様は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)による安全性報告に関する標準に準拠するものとする。

本研究は 3 年間に渡り実施する計画で、本年度はその 2 年目にあたる。本年度は、安全性報告のデータ項目定義を示す ICH E2B ガイドラインの問題点を抽出し、これに対する対策として解説書を作成すること、および電子伝達に関わる国内仕様を確定することを目的として、実験を実施した。同実験では製薬企業 20 社の協力を得て、模擬症例から安全性報告を作成し、得られたデータを分析・評価した。この結果を踏まえて E2B ガイドラインの解釈を示す解説書を作成し、電子的仕様を確定した。さらに国内における医薬品安全性評価において必要となる項目、医薬品の名称を統制

する上で利用可能と思われる標準コードについて検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. 基本仕様

本研究では、ICH E2B 専門家会議による安全性報告データ項目に関するガイドライン(E2B ガイドライン)と、ICH M2 専門家会議により開発された安全性報告電子化の仕様書(M2 仕様書)を基本仕様として用いる。なお、これらの和訳は平成 13 年 3 月 30 日医薬安発第 39 号、医薬審発第 334 号「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」において、下記別添資料として示されている。

- 別添 1. 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目(以下、E2B ガイドライン)
- 別添 2. 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(以下、M2 仕様書)

2. 安全性報告の作成・伝達実験

① 実験の目的

本研究では、3年間を通じて、小規模実験、中規模実験(前期と後期)、および大規模実験の3段階で実験を実施している。本年度は中規模実験(後期)として、安全性報告の作成と伝達、検証と格納、確認応答に至るすべての実装段階を対象とした実験を実施した。昨年度と同様、本実験では安全性報告を製薬企業から当局へ伝達する場

合を想定している。本実験の主たる目的はICH E2Bガイドラインを補足する解説書を作成すること、および電子伝達に関わる国内仕様を確定することである。

② 実験の組織と方法

実験を実施するにあたり、日本製薬工業協会より20社の参加協力を得た。模擬症例として10例のデータを作成し、これを参加20社に3例ずつランダムに割り付け、合計60件のテスト用安全性報告を作成した。テスト用報告はICH M2により開発された電子交換書式に基づいて作成した。E2Bガイドラインではデータ項目の解釈に曖昧さの残る部分があるが、本実験では報告作成者によって解釈の食い違いが生じることのないよう、事前に安全性報告作成の手引きを作成し、これを参加者に配布している。(同手引き書については、分担研究報告「医薬品安全性報告のデータ項目と用語に関する研究」において報告されている。)

実験は2001年8月に実施した。企業から受信側へのテスト用安全性報告の送信と、受信側からの確認応答送信をインターネットを介して行った。

3. データ項目の評価方法

① 作成される報告内容の一致度

実験参加者が作成した安全性報告を、事前に作成した「標準インスタンス(見本解答に相当)」と比較し、相違に関する分類と原因分析を行った。この結果に基づいて実験手引き書を改訂した。

② E2Bガイドラインの項目に関する検討

現行の医薬品安全性報告の様式にあってE2Bガイドラインにない項目について検討し、運用上の解決策を提案する。また安全性報告からの因果関係等の分析・検討を行うにあたって必要となる項目を選定した。選定は厚生労働省などが設けている医薬品情報提供システムの「医薬品等安全性情報」や「緊急安全性情報」、「副作用が疑われる症例報告に関する情報」などで用いられている項目をもとにした。さらに海外でFDAやWHOなどで用いられている方法についても検討している。

③ 医薬品コードの検討

E2Bでは医薬品のコードについては規定していない。しかし国内安全性報告では医薬品名データファイル(9桁)が用いられており、一方、医療情報システム開発センターから標準医薬品マスターが発表され、それに含まれる基準番号(HOT番号)が従来の医薬品コードを代表するものとして期

待されている。こうした現状を踏まえて安全性報告に用いる医薬品コードについて検討した。

④ B.4ブロックの繰り返しの検討

E2Bガイドラインでは医薬品の投与量の変更や使用理由が複数ある場合にはB.4ブロックを繰り返すことになっているが、具体的記載方法が必ずしも明らかでないことから投与量変更がある場合、複数の使用理由がある場合、両方がある場合についてシミュレーションを行った。

C. 研究結果

1. 実験結果

① 電子的仕様に関する結果

20社60件のテスト用安全性報告について、受信後のエラーの状況を調べた。エラーがみられたのは20社60件のうち、8社24件で企業数、報告件数ともエラー率は40%であった。エラーの内容は構文に関するエラーが4社11件、記入された値に関するエラーが5社13件であった(ただし1件の報告に複数種類のエラーが含まれる場合がある)。エラーのあった24件を除く36件を対象として内容の評価に関する分析を実施した。

実験参加企業における入力用ソフトウェアの利用状況をみると、利用されたソフトウェア製品はA、B、Cの3種類で、参加20社のうち15社がいずれかを利用しており、5社はソフトウェアを利用していなかった。エラーのあった8社のうち、4社はソフトウェアを利用しており(すべて同一の製品B)、残り4社は利用していなかった。また確認応答が生成されたのは、エラーのあった24件中の15件である。

② 標準インスタンスとの比較結果

確認応答・エラーのなかった12社からの36報告を評価対象とした。36報告には総数25,236レコードが含まれていた。これを事前に用意した「標準報告」と比較して、「情報一致」、「情報付加」、「情報欠落」、「情報不一致」に分類した。

「情報付加」の例は、自動で計算可能な項目への入力(生年月日、副作用発現日が判明している場合に年齢を入力する等)、ヌル値を"0"に置き換える、未知、既知の情報等である。「情報欠落」の例としては「B.3 臨床検査値」や「B.3.1.3 その他の情報の有無(検査値)」、「B.1.7 関連する治療歴および随伴状態(原疾患、合併症、併用療法)」などである。また「情報不一致」の例としては、臨床検査値の単位、タイプミス、同義語不一致(半角と全角など)、MedDRA使用フィールドでのLLTなどで

ある。分類した結果は以下の通りである。

| | | |
|-------|--------|---------|
| 情報一致 | 19,922 | (78.9%) |
| 情報付加 | 1,099 | |
| 情報欠落 | 1,660 | |
| 情報不一致 | 2,555 | |

2. 国内安全性報告標準仕様

① E2Bガイドライン解説書

中規模テストの実施にあたり、実験参加者に対してE2Bガイドラインを基礎とした「手引書」を配布している。実験結果より、解釈に違いの生じ易い項目、煩雑なため記入方法がわかりにくい項目、コンピュータ入力上での注意事項など、全項目にわたって検討し、同手引き書の大幅な改訂を行った。同手引き書は次年度に実施を計画している大規模テストに利用する予定である。

本手引き書に基づいてE2Bガイドラインの解説書を作成したので、資料1として本報告書に添付する。E2Bガイドラインの国内における運用については、さらに検討を要する事項があり、同解説書は次年度予定している大規模テストの結果によって、さらに改訂をはかる予定である。

なお、E2Bガイドラインに基づいた「手引書」の改訂内容との例として、「A.1.5.1 重篤か?」、「B.1.7 関連する治療歴及び随伴状態」の例を指名すと以下のとおりである。

i) 「A.1.5.1 重篤か?」に以下の説明を追加

担当医等からの副作用報告書に記載された（情報提供された）重篤性の評価内容に基づき、報告者である当該企業の責任において判断する。なお、担当医等が重篤と判断した症例はすべて「重篤」な症例に該当するが、担当医等が重篤でないとして判断した症例であっても当該企業が重篤と判断した症例は「重篤」な症例に該当する。本項目は、症例の重篤性示すが、症例報告対象の医薬品による重篤な副作用・感染症が1つでも発現していれば、「重篤」な症例に該当する。（参考：「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」）

ii) 「A.1.5.2 重篤性の基準」に以下の説明を追加

重篤でない症例においては、「A.1.5.2 重篤性の基準」はすべて「いいえ」と入力する。

報告対象の副作用・感染症名が複数あり、それら重篤性の基準がそれぞれ異なる場合、「A.1.5.2 重篤性の基準」に該当する項目はすべて「はい」と入力するが、「いいえ」かどうか明確でない場合には、「ブランク」としてもよい。

iii) 「B.1.7.2 関連する治療歴及び随伴状態」に以

下をの説明を追加

入院患者・外来患者の区分、患者の職業あるいはMedDRAで表現することが困難な治療歴及び随伴状態（副作用／有害事象を除く）のうち、症例の理解に有益な情報があれば、本項目に記載することができる。なお、複数記載する事項がある場合には、“。”等で区切り、箇条書で記載する。
記載例) 入院患者。塗装工。

入院患者・外来患者の区分：報告対象となった副作用・感染症が発現した時、入院患者であったか外来患者であったかを記載する。

記載例) 入院患者、外来患者

患者の職業：医薬品以外の職業上暴露する化学的物質等による作用についても考察する必要がある場合もあるので、わかる場合には可能な限り患者の仕事の内容がわかるように具体的に記載する。なお、職業が不明の場合には、記載は不要。

記載例) 塗装工、プログラマー、薬剤師、無職
その他：

特記すべき体質

② データ項目の日本語対応属性定義

実験結果に示した通り、ソフトウェア製品を利用している場合でもエラーが生じており、その理由の一つとして電子仕様の不明確さがあったと考えられる。M2 仕様書では安全性報告の各データ項目について長さ、書式、コード化法などの属性を定義している。文字種としては Alpha(英字)、Alphanumeric(英数字)、Numeric(数字)のみを想定しており、たとえば 60AN とある場合は英数字 60 文字以内で記入することを表す。しかし、日本語の場合は漢字、ひらがな、カタカナを用いる他、英数字も利用し、カタカナと英数字では全角と半角も用いるなどのため、交換する相互で一貫しない可能性がある。そこでM2仕様書で定義される項目属性定義に対し、日本語対応用に補足事項を定義した。これに従って個々の項目ごとに属性を定義した一覧表を、資料2として本報告書に添付する。同一覧表は、国内のソフトウェア製品を開発するメーカーや、各組織においてデータベースや応用ソフトウェアを設計開発する場合に参照されるものである。安全性報告の作成者は、通常意識する必要はない。同一覧表に含まれる情報のうち、必要と考えられる部分については、E2Bガイドラインの解説書に、個々の項目ごとに説明している。

③ 確認応答メッセージ仕様

確認応答(acknowledgement)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、M2 仕様書では安全性報告に対する確認応答の仕様が定義されている。M2 仕様書では1回の送信で複数の安全性報告を送信できる形となっており、これに応じて確認応答も複数の報告に対応する形で定義されているが、下記の点について定義されていない。実装段階においては送信側と受信側で交換規約が合意されている必要があるため、今回の実験結果を踏まえて、国内仕様を以下のように定義した(案)。

- i) 構文エラーがない場合の報告確認応答
構文エラーがなかった場合、国内仕様としては報告ごとにエラーの有無に関わらず必ず確認応答コードを返す。
- ii) 記入されたデータのエラーチェック
記入されたデータについて、国内仕様としては最低限、以下に関する検証を行う。
- ・許容されるデータの種類
 - ・データの最大長
 - ・コード化された値(許容される範囲)
 - ・日付のように「書式」と「値」が対で定義された項目(一方だけの記載は不可)
 - ・必須項目

④ E2Bガイドラインの項目に関する検討

現行の様式第一と様式第二についてそれぞれE2Bの項目と照らし合わせを行い、さらに伝送時に返すAcknowledgmentの中の項目についても対応するかについて検討を行った。また検討メンバーからのヒアリングおよび国内外の医薬品安全性評価の項目をもとに必須項目(案)を設定した。

⑤ 医薬品コードの検討結果

HOT7と現行の安全性報告で使用されている医薬品名データファイル(9桁)との比較を行った結果、HOT7は複数の既存の医薬品コードとリンクさせるインターフェースツールとしての役割は果たすが、1)一般名称のフィールドが存在しないこと、2)薬効分類のコード体系を持たないこと、3)販売名がわからないなど不確定な情報のコーディングができない点などの問題もある。

またWHO-Drug Dictionary(DD)とのリンクに関しては、キーとなるフィールドが存在しないため、別途リンクテーブルが必要である。

D. 考察

1. 実験結果に関する考察

① 電子的仕様に関する問題

M2仕様ではSGMLに基づいて電子交換書式が

定義されている。SGMLではデータをタグとよばれる記号の間にはさんで記入する。エラーのあった報告24件のうち、構文上のエラーは4社11件にあり、うち3社は入力用ソフトウェアを利用していなかった。記入された値に関するエラーで多かったのは、a) 文字数超過、b) 値と単位の不整合、c) 半角カナ使用、などである。これらは同一のソフトウェア製品を使用していた場合に生じていた。その理由の一つとして日本語を用いる場合の規則が定義されていなかった点があり、この結果から、文字種、文字長などの詳細を含む国内項目属性定義案を示した(資料2)。今後ソフトウェアシステムの開発が進むことが考えられ、システム開発の基準として必要である。

文字数超過がみられた項目のうち「安全性報告バージョン番号」については、その用途がM2仕様書に定義されていないため、国内仕様としては第1報目は1を記入し、以後続報において連続番号を数字で記入することとした。

ICSR インスタンスの入力作業は煩雑で、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構文上正しく記述されているか検証することが必要となるが、情報処理を専門としないユーザには、その操作は必ずしも容易ではないことなどから、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。ソフトウェア産業界に対して安価で良質の入力支援製品の開発を求めると同時に、次年度に計画されている大規模テストに向けて、限られた機能の入力支援ツールを無償で提供する準備をすすめている。大規模テストを通じて同ツールの検証を行うと共に、仕様改訂に伴うツールの維持管理、利用者支援など、今後の継続的なツール提供に伴う運用上の問題点を検討する予定である。

② 参加者から寄せられた質問などの解析

B4の医薬品情報ブロックの繰り返しについて、投与量や投与間隔などの変更や、多種類の適応症に対して繰り返すと冗長になる点はICHの専門家会議(EWG)も認めている点である。しかし多種類の適応症についてはB.4.k.19「医薬品に関するその他の情報」も利用可能であり、この点については「3.5 B.4ブロックの繰り返し」で説明している。

実験に際して寄せられたほとんどの質問に関して、今後疑問や問題が生じないよう「手引書」に改善案として盛り込まれた。しかしB.3「患者の診断に関連する検査及び処置の結果」についてはさらに検討を要する。今後も柔軟に「手引書」を改訂する必要があると考える。

③ インスタンスの内容評価

1回の前後比較だけでは結論付けられないが、昨年度実施した中規模テスト(前期)で情報一致率が約40%であったのが、本年度の中規模テスト(後期)で79%まで上昇したことは「手引書」の成果であるとうかがわれる。今回、明らかになった問題点を手引書に加えて明確にすることで、情報一致率はさらに上昇することが期待される。また「標準インスタンス」についても改善がなされており、来年度の大規模テストにおいては、情報一致率がさらに向上し問題点の検出は少なくなることが予想される。また参加者に対しては、事前に十分説明することも必要である。

現行の報告様式と照らし合わせてE2B項目について検討したところ、運用上いくつか関連する項目で置き換えることもできる可能性があることがわかった。しかし、これについてはさらに検討する必要がある。特に大きな問題として「既知・未知」がある。これらは送り手の主観的な判断のもとでなされることもあることから、E2Bガイドラインの項目に含まれなかったと聞いているが、むしろ各症例や事象ごとの重篤度の方に安全性評価の重点が置かれるようになるようにも思われる。

2. 検討課題

① 解説書の作成と今後の改定

本年度の実験結果に基づいて手引き書の改訂をはかった。実験のため、暫定的に取り決めた部分もあり、大規模テストに向けて、さらに改訂が必要である。また今回はまず国内での取り決めを決めたという点が多いが、今後国際間での調整も必要である。さらに実験の手引き書に基づいて、E2Bガイドラインの解説書を作成した。E2Bガイドラインには、項目によって定義が曖昧で人により異なる解釈が生じる可能性もあり、E2Bに基づいた安全性報告の運用に解説書は必須のものと考えられる。本解説書は来年度の研究結果に応じて改訂する予定である。

② 医薬品のコードについて

欧州などを中心にWHO-DDの使用なども提案されているが、国際的に利用可能なコードはまだ存在せず、国際的標準を作成することは困難である。しかし国内だけでも標準化を進めておくことは今後国際的な医薬品への対応付けの上でも有益である。数多ある医薬品関連コードを統合化する目的でHOT7が作られたが、現状では各コード間のインターフェースツールとしての役目が中心で

あり、それ自体一般名や英語名を所有していないことや、メンテナンスがどの程度されるのか不明であることから、当面現行の医薬品名データファイルを用いることが良いように思われる。この点も引き続き来年度も検討していく予定である。

③ 必須項目

E2Bガイドラインでは「一人の識別できる患者、一人の識別できる報告者、一つの副作用/有害事象、及び一つの被疑薬を少なくとも含んでいなければならない。」とあるが、必須項目は指定していない。しかし電子的伝送では、ある程度明確に必須項目を設定しておいた方が処理し易い。また空欄の多い報告では十分な安全性評価は行えないということもあり、検討会のメンバーの意見や国内外の医薬品安全性の評価項目を反映して必須項目(案)をまとめた。まだ暫定的なものであり、さらに来年度も引き続き検討していく予定である。

3. 次年度の計画

① 大規模テスト

次年度は本研究の目標である国内安全性報告伝達システムを最終的に確立するため、大規模なテストを実施する予定である。この準備として、手引き書において未確定の事項について、さらに検討を行い、案を示す必要がある。

E2Bに含まれない項目および必須項目については関連組織からのヒアリングを広めて、さらに検討を続けていく必要がある。この点は、医薬品の安全性の評価とも関連するところであり東京大学の久保田助教授らが進めている平成13年度特別厚生科学研究「医薬品副作用症例報告における重要シグナル自動認識及び抽出のための論理構造とIT化に関する研究」との関連も踏まえて進める必要があると思われる。

② 国際共同研究

M2仕様書では安全性報告の伝送方式を具体的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。電子的伝送に関するM2勧告として「Security 4.1 – インターネット上での安全な電子データ交換(EDI)」(1997年)があるが、同勧告がなされて以来、情報技術は変化・進展し同勧告の見直しの時期に至っていると考えられる。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具体的仕様の詳細は明らかではない。いかに標準を策定しようとも長い年月の間には地域間に差異が生じ国際的互換性に問題が生じてくる。また我が国では電子申請のための政

府認証基盤(GPKI)の整備が進みつつあが海外との交換では認証方式はどのようなものとなるのか明らかではない。

そこで、次年度の研究計画では欧米の研究者との共同研究により国際的互換性を支援することを目的として、地域間の差異に関する調査、M2勧告の現時点での再評価、最新のEDIソフトウェアに関する評価等を実施する計画である。

③ 医療機関を含む電子伝達の問題

安全性報告は企業報告だけでなく医療機関からの直接報告もある。国内における安全性報告電子伝達システムとしては、医療機関を含めた検討が必要であることから、次年度はテストも含めて検討を行う予定である。

E. 結論

昨年度の小規模および中規模前期パイロットテストの結果を受けて、本年度における中規模後期パイロットテストによって、参加者から寄せられたサンプルインスタンスと標準インスタンスとの一致度は中規模前期の40%から79%に上昇した。このことから、「手引書」や「標準インスタンス」の完成度はあがったと思われる。さらに来年度に予定されている大規模パイロットでその成果物の検証を行う。一方でE2Bの項目にないものや必須項目については暫定的な案が作られたが、引き続き当事者へのヒアリングを広げて検討する必要がある。医薬品コードについては現行の医薬品名データファイルを利用していくことになったが、さらに医薬品コードの情勢についてはフォローしていくことになった。B4ブロックの繰り返しについては、薬用量の変更については繰り返すことにするが、複数の使用理由については、主使用理由をB.4.k.11bに入力し、それ以外の使用理由についてはB.4.k.19「医薬品に関するその他の情報」やB.1.7「関連する治療歴及び随伴症状」に入力する簡潔な方法を採択することにした。

国内における安全性報告の電子伝達システムを実現するため、実証実験を通じて実装段階の電子的標準仕様を中心として検討した。今年度は20社の製薬企業より参加協力を得て、中規模程度の安全性報告伝送実験を実施した。本実験を通じて、実装上の様々な問題点が具体的に明らかとなり、これに基づいて項目属性定義、確認応答の仕様をはじめ、国際標準仕様で定義されていない細部に渡り、実用に即した仕様定義を行うことができた。

今年度の研究成果を踏まえて、次年度は大規模なテストを実施する予定である。大規模テストで

は多数の実験参加者を得て、開発してきた安全性報告電子的伝達に関わる仕様の完成度を高め、信頼性の高い実装仕様を最終的に確立する。

これまでの研究では製薬企業から規制当局への伝達の場合に限って仕様の開発を進めてきた。しかし安全性報告を電子化することの意義は、医薬品の安全性の向上をはかることにある。このためには医療機関からの安全性情報について検討することが不可欠である。そこで、次年度は医療機関からの研究協力者を得て、既存の医療機関向けネットワークシステムの利用など医療機関を含む国内安全性報告電子伝達方式について検討する。さらに国際的には、長い年月の間に地域間で様々な差異が生じ、互換性に問題が生じてくる。そこで次年度の研究では、欧米の研究者との共同研究により国際的互換性の維持・改善に貢献することを目的として、共同研究を実施する予定である。

本研究の成果は、国内医薬品安全性報告電子伝達システムの基盤となるものであり、行政における医薬品の安全対策に、また国際的な安全性情報の共有化に貢献するものと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小出大介, 岡田美保子, 開原成允: 国際標準に則った医薬品安全性報告システムの開発と評価, 第21回医療情報学連合大会論文集, pp.770-771, 2001.
- 2) M. Okada and S. Kaihara: eBusiness in Regulatory Pharmaceuticals in Japan, *Pharmaceuticals, Policy and Law*, Vol.4, 37-47, 2001.

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

安全性報告の項目と用語に関する研究

分担研究者 小出大介 国際医療福祉大学 助教授

研究要旨 ICH-E2B ガイドラインおよび ICH-M2 仕様書といった国際的に標準とされた安全性報告の項目および電子的伝達方法に則って、平成 12 年度には小規模および中規模前期パイロットテストを行い、その成果物として 10 サンプル症例、標準インスタンスおよび「手引書」が作成された。

そこで平成 13 年度ではさらに規模を大きくして、企業 20 社の協力のもと中規模後期パイロットテストを実施して、標準インスタンスおよび「手引書」の検証及び改訂を行った。その結果参加者から得られたサンプルインスタンスと標準インスタンスとの一致度は、中規模前期の 40%から 79%に上昇した。さらに E2B ガイドラインにない項目や必須項目についても検討して代替案や暫定案を作成した。そして医薬品コードについても検討し、標準医薬品マスターの HOT7 と現行の医薬品名データファイルとの比較を行った。HOT7 において一般名や英名がないことやメンテナンス状況などが不明な点から現状では医薬品名データファイルを継続して使うことが良いように思われた。E2B ガイドラインにおける B4 ブロックの繰り返しについては、薬用量の変更については B4 ブロック全体を繰り返すことにするが、複数の使用理由については、主使用理由を B.4.k.11b に入力し、それ以外の使用理由については B.4.k.19 「医薬品に関するその他の情報」や B.1.7 「関連する治療歴及び随伴症状」に入力する簡便な方法を採用することにした。

さらに来年度に大規模パイロットテストや医療機関を含めたり、海外とのテストなどに向けた準備を進めたりする予定である。

A. 研究目的

医薬品の安全性報告の伝達を迅速にかつ正確に行う上では、電子的手段を用いることが期待され、そのための標準化された仕様、しかも技術面・運用面を共に考慮に入れた詳細を明確にする必要がある。そこで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、本研究全体が平成 12 年度より開始された。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、昨年度(平成 12 年度)においては、まず小規模および中規模前期パイロットテストとして、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行い、さらには国際標準である用語についても検討の上で、どのような点に注意するべきであるかを明らかにし、改善のための手引書をまとめられた。

昨年度の成果を踏まえ、本年度においてはさらに規模を拡大した中規模後期パイロットテストを行い、現状における ICH -E2B ガイドラインの問題点の抽出とその問題回避のための手引書の改訂を行うことを目的としている。さらに現行の安全性報告にあって E2B ガイドラインに無い項目の

取り扱いや、国内における医薬品安全性評価において必要となる項目の検討、医薬品の名称を統制する上で利用可能と思われる標準コードの検討、そして 1 症例における複数薬使用時の記載方法について検討してまとめる。

B. 研究方法

1. 中規模後期パイロットテストの実施方法

本研究の遂行にあたっては、昨年度同様に関係組織から研究協力者を得て検討会を組織した。まず中規模後期パイロットテストとして、製薬企業 20 社を募り(抽選)、昨年度用いたサンプル症例から実際に E2B ガイドラインの項目にしたがって電子的報告書であるインスタンスを作成してもらう。これにともない説明会を平成 13 年 7 月 23 日に実施した。サンプル症例としては 10 例あるが、各社 3 例ずつ無作為に割り付けて、計 60 症例を電子的に伝送する。伝送する日は平成 13 年 8 月 6 日とした。暗号化には簡易的に PGP を利用した。このインスタンス作成にあたって生じた問題点や疑問点を事前に配布した記入票にインスタンス作成者自身にまとめてもらう。これらを項目ごとにまとめる。そしてまとめた結果をもとに、そのよう

な問題や疑問を生じないようにするため昨年度まとめた「手引書」を改訂する。

続いて上記の中規模後期パイロットテストに参加した企業が作成したインスタンスを、中規模前期パイロットテストで作成した見本解答に相当する「標準インスタンス」と比較し、参加者から寄せられた疑問や問題点から把握できなかった相違点までも含めた分類および原因分析を行い、さらに「手引書」の充実を図る。この比較において、4つの分類に大きくわけることにする。

- ①情報一致：得られたインスタンスと標準インスタンスと一致したもの
- ②情報の付加：標準インスタンスには入力されていない情報が、提出されたインスタンスには入力されているもの
- ③情報欠落：標準インスタンスには入力されている情報が、提出されたインスタンスには入力されていない場合
- ④情報の不一致：提出されたインスタンスに入力されているが標準インスタンスと内容が異なっていた場合

またこの過程において標準インスタンス自身の見直しも行い、より完成度の高いインスタンスとする。ただし、この解析に含めるインスタンスは、SGMLの文法チェック（パース）に成功し、受領側システムに取り込むことができたインスタンスに限る（文法的に誤ったインスタンスは、標準インスタンスとの項目の対応付けなどが困難なため）。上記の手順をまとめると図1のようになる。

2. E2Bガイドラインにない項目の検討方法

現行の医薬品安全性報告の様式を厚生労働省から入手して、E2Bのガイドラインとの比較検討を行い、現行の報告様式にあって、E2Bガイドラインにない項目についてまとめる。またその場合であっても運用上の解決案の付記を行うようにする。

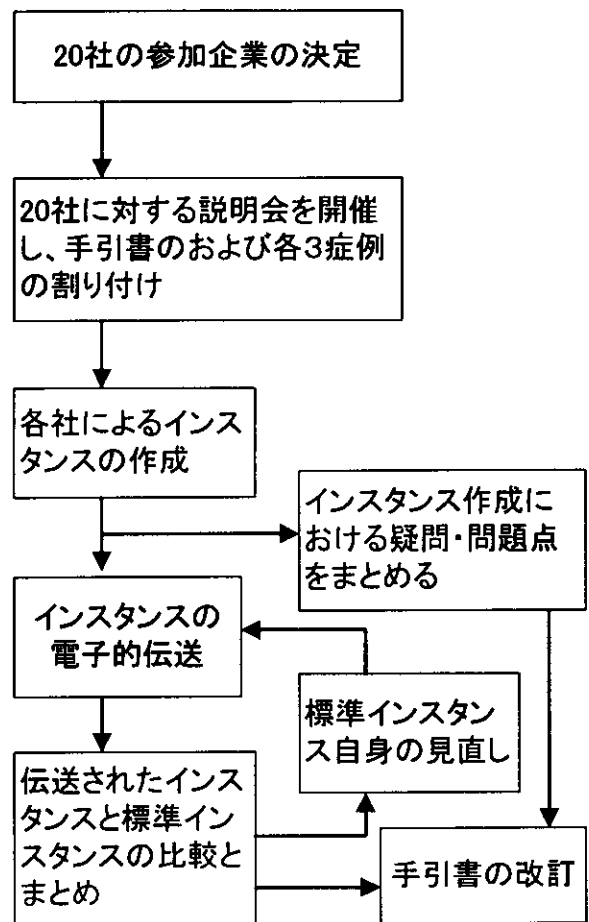


図1. 中規模後期パイロットテストの流れ図

3. E2Bガイドライン内の必須項目の検討方法

医薬品の安全性報告からの因果関係やさらなる詳細な検討を行うにあたって、その分析に必要な項目を選定する。この選定には現在厚生労働省などが設けている医薬品情報提供システム (<http://www.pharmasys.gr.jp/index.html>)の「医薬品等安全性情報」や「緊急安全性情報」、さらには「副作用が疑われる症例報告に関する情報」などで用いられている項目をもとにした。そして海外のFDAやWHOなどで用いられている方法も検討し、そこで用いられている項目についても含めている。

一方、医薬品の安全性評価のみならず、データ管理上に必要な項目もあることから、それらについては、データベース格納や伝送時における必要な項目として、必須項目に取り入れることにしている。

別添 5

4. 医薬品コードの検討方法

E2Bガイドラインでは、疾患名などのコードについてはMedDRAを使うことを明記しているが、医薬品のコードについては、国際的に流通しているコードが存在しないため規定されていない。しかし現行の国内の安全性報告においては医薬品名データファイル(9桁)が用いられている。その一方、医療情報システム開発センターから標準医薬品マスターが発表され、それに含まれる基準番号(HOT番号)がこれまでの医薬品コードを代表するものとして期待されている。それらについて検討会メンバーからヒアリングも行い検討した。ただし、基準番号自身は13桁であるが、下6桁は「会社識別用番号(2桁)、調剤用番号(2桁)、物流用番号(2桁)」を示すため、それらを除いたHOTコード上7桁の処方用番号(HOT7)を検討対象とする。

5. B.4ブロックの繰り返しの検討

E2Bガイドラインにおいて、医薬品の投与量の変更や使用理由が複数ある場合には、B.4ブロック算対を繰り返すことになっている。以下の3つのケースについて、実際にデータを入力してシミュレーションを行う。

Case1. 「投与量変更」

| | 1日量 | 投与開始 | 投与終了 | 使用理由 |
|----|-------|----------|-----------|------|
| 薬A | 5mgx1 | 2001/1/1 | 2001/1/31 | 糖尿病 |
| 薬A | 5mgx2 | 2001/2/1 | 2001/2/28 | 糖尿病 |

副作用と因果関係

| | 報告医 | 企業 |
|-------|-----------|----|
| 副作用 1 | あり | あり |
| 副作用 2 | どちらともいえない | あり |

Case2. 「複数の使用理由がある場合」

| | 1日量 | 投与開始 | 投与終了 | 使用理由 |
|----|-------|----------|-----------|---------|
| 薬B | 5mgx1 | 2001/3/1 | 2001/4/30 | 高血圧,心不全 |

副作用と因果関係

| | 報告医 | 企業 |
|-------|-----------|----|
| 副作用 3 | あり | あり |
| 副作用 4 | どちらともいえない | あり |

Case3. 「投与量変更と複数の使用理由が場合」

| | 1日量 | 投与開始 | 投与終了 | 使用理由 |
|----|-------|----------|-----------|---------|
| 薬C | 5mgx1 | 2001/1/1 | 2001/1/31 | 高血圧,狭心症 |
| 薬C | 5mgx2 | 2001/2/1 | 2001/2/28 | 高血圧,狭心症 |

副作用と因果関係

| | 報告医 | 企業 |
|-------|-----------|----|
| 副作用 5 | あり | あり |
| 副作用 6 | どちらともいえない | あり |

C. 研究結果

1. 中規模後期パイロットテストの結果

① 参加者から報告された質問等の報告数

参加20社のうち、17社から189個の質問が寄せられた。その項目別の内訳は図2に示す。

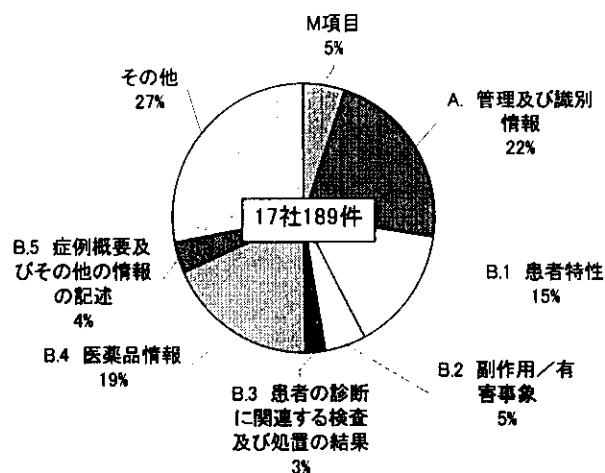


図2. データ項目別質問数の内訳

項目ごとの概要

i) M項目

M.1.5 メッセージ送信者識別子、M.1.6 メッセージ受信者識別子

・日本語表記か、英語表記か（ソフトの仕様により設定が決められている場合がある）

M.1.7 メッセージ日付

・どの時点の時刻か、秒単位まで正確に記載できない

安全性報告バージョン番号

・記載ルールが明確でない。

ii) A 管理及び識別情報

<ID の表記方法が明確でない>

- ・ A.1.0.1 送信者ごとの固有の (症例) 安全性報告識別子、A.1.10.2 その他の送信者の症例報告番号、A.3.1.2 送信者の識別子、A.3.2.2a 受信者の識別子 (受信者組織) 等

A.1.5.1 重篤か?

- ・ CRF が症状毎に記載されている場合

A.1.5.2 重篤性の基準

- ・ 該当するものすべてか、最も重篤なもののみか

A.3.1.3 報告送信の責任者名

- ・ 実装時には、誰か (社長、医薬情報部長)
- ・ 報告者、受信者、報告者の職名の定義
- ・ 表記方法が不明確

郵便番号、電話番号、FAX 番号のハイフン、市外局番の "0"

番地の半角、全角

イニシャル AB A.B A.B.

iii) B.1 患者特性

B.1.1.1 患者の診療記録番号及びその情報源

- ・ 開業医診察記録番号、専門医診察記録番号、病院診察記録番号の使い分け

B.1.7 関連する治療歴及び随伴状態 (副作用 / 有害事象を除く)

- ・ 被疑薬の使用理由、併用療法も入力してよいか

iv) B.2 副作用 / 有害事象

B.2.i.3 報告者によって重要とされた副作用 / 有害事象

- ・ 「重要とされた (ハイライト)」や「重篤性」が「不明」の場合の入力方法

B.2.i.5 副作用 / 有害事象の終了日

- ・ 軽快の取り扱い

v) B.3 患者の診断に関連する検査及び処置の結果

B.3.1 e 単位

- ・ 表記方法のルール化

B.3.1.3 その他の情報の有無

- ・ 利用方法がよくわからない

vi) B.4 医薬品情報

B.4 医薬品情報ブロックの繰り返し

B.4.k.7 製剤 (投与剤型) :

- ・ 自由記載か

B.4.k.14 医薬品の投与終了日

- ・ 継続が表現できない

B.4.k.16 医薬品に対して取られた処置

- ・ 「非該当」の使い方

B.4.k.18 医薬品と副作用 / 有害事象の因果関係

- ・ B.4 ブロック全体の繰り返しがある場合の入力方法

B.4.k.18.2 評価の情報源

- ・ 表記方法、複数の企業のデータがある場合

B.4.k.18.3 評価方法

- ・ 定義が必要、情報がない場合「全般的な観察評価」とすべきか

B.4.k.18.4 評価結果

- ・ 記載どおりか、各社の取り扱いで読み替え可能か

<併用薬の情報をどこまで入力するか>

- ・ B.4.k.4 医薬品の販売承認取得者及び承認 / 申請番号、

- ・ B.4.k.16 医薬品に対して取られた処置等

vii) B.5 症例概要及びその他の情報の記述

B.5.1 臨床経過、治療処置、転帰及びその他関連情報を含む症例の記述情報

- ・ 表記方法の統一が必要か (年月日、時刻を含めた表記、区切り方法、文字制限を越える場合)

viii) その他

<項目に対応するデータ項目がない又は「不明」の表現方法がない>

- ・ 合併症・既往歴・併用療法・授乳・妊娠の有無、入院・外来、職業

- ・ 未知・既知

- ・ 副作用・感染症の転帰日

等

② 標準インスタンスとの比較結果

確認応答・エラーのなかった12社からの36インスタンスが評価対象とした。

総数25,236レコードが、これら36インスタンスに含まれていた。これらを「情報一致」、「情報付加」、「情報欠落」、「情報不一致」に分類すると以下のようになった。

| | | |
|-------|--------|---------|
| 情報一致 | 19,922 | (78.9%) |
| 情報付加 | 1,099 | |
| 情報欠落 | 1,660 | |
| 情報不一致 | 2,555 | |

i) 情報付加

例 1. 自動で計算可能なフィールドへの入力

- ・ 生年月日、副作用発現日が判明している場合

別添 5

- に年齢を入力するなど
- 例 2. ナル値を“0”に置き換え
- 例 3. 未知、既知の情報
- 例 4. 重篤度

表1. 情報付加の内容一覧

| 内容 | 件数 |
|---------------------|------|
| 空白 | 4 |
| 対象外(作成した企業の情報箇所) | 33 |
| 記載ルールの理解の差 | 48 |
| 自動で計算可能なフィールドへの入力 | 266 |
| ミスタイプ | 1 |
| 重篤度 | 146 |
| 剤形 | 3 |
| 医薬品に関して取られた処置 | 17 |
| 報告対象副作用以外の記述 | 104 |
| 併用薬の因果関係 | 90 |
| 治療歴継続 | 28 |
| 考慮すべきであるかどうか | 49 |
| 入力ツールの問題 | 44 |
| その他 | 55 |
| 因果関係 | 28 |
| 有害事象終了日 | 18 |
| 原疾患、合併症および「程度」の記載場所 | 26 |
| 標準インスタンスより詳細 | 24 |
| 使用理由 | 27 |
| 投与量 | 27 |
| 自社品以外の企業評価 | 19 |
| 報告者職名 | 18 |
| 数値フィールドがnullに0とある | 14 |
| 記載場所のミス | 3 |
| 「未知」の情報 | 4 |
| 「なし」、「不明」の情報の取り扱い | 3 |
| 総計 | 1099 |

ii) 情報欠落

- 例1. B.3 臨床検査値
- 例2. B.3.1.3 その他の情報の有無(検査値)
 - ・この項の使用方法が明確になっていないため、入力結果に差が出たものと思われる
- 例3. B.1.7 関連する治療歴および随伴状態
 - ・原疾患、合併症、併用療法

表2. 情報欠落の内容一覧

| 内容 | 件数 |
|---------------------|------|
| 対象外(作成した企業の情報箇所) | 31 |
| その他の情報の有無 | 657 |
| 臨床検査値未入力 | 387 |
| 記載ルールの理解の差 | 190 |
| ミスタイプ | 1 |
| 重篤度 | 5 |
| 記入漏れ | 147 |
| 医薬品に関して取られた処置 | 51 |
| 治療歴継続 | 14 |
| 考慮すべきであるかどうか | 14 |
| フリーテキストの記載 | 43 |
| 起算日 | 16 |
| 有害事象終了日 | 36 |
| 原疾患、合併症および「程度」の記載場所 | 13 |
| 入手国 | 45 |
| 使用理由 | 4 |
| 投与量 | 2 |
| 緊急報告 | 2 |
| 記載場所のミス | 2 |
| 総計 | 1660 |

iii) 情報不一致

- 例1. 臨床検査値の単位
 - ・フリーテキストのため
 - ・上付き、下付きが表現できない
- 例2. タイプミス
- 例3. 同義語不一致
 - ・意味は同じであるが、「半角」と「全角」、「ひらがな」と「かたかな」、「-」、スペースの有無などによる不一致例
- 例4. 剤形
 - ・フリーテキストのため
- 例5. MedDRA使用フィールドでのLLT、日本語使用
- 例6. 電話番号の記載方法

表3. 情報不一致の内容一覧

| 内容 | 件数 |
|-----------------------|------|
| 空白 | 119 |
| 対象外(作成した企業の情報箇所) | 704 |
| その他の情報の有無 | 2 |
| 臨床検査単位の記述法 | 313 |
| 記載ルールの理解の差 | 69 |
| PDF | 305 |
| ミスタイプ | 190 |
| 重篤度 | 1 |
| 剤形 | 124 |
| 臨床検査値名 | 124 |
| 医薬品に関して取られた処置 | 43 |
| M項目 | 102 |
| 臨床検査単位と臨床検査結果の関係 | 95 |
| 治療歴継続 | 48 |
| 考慮すべきであるかどうか | 2 |
| 入力ツールの問題 | 21 |
| 英語版 | 63 |
| フリーテキストの記載 | 19 |
| 起算日 | 41 |
| 因果関係 | 26 |
| 原疾患、合併症および「程度」の記載場所 | 9 |
| 同義不一致(日本語) | 34 |
| 標準インスタンスより詳細に記載 | 8 |
| 投与量 | 2 |
| 同義不一致(ハイフン) | 27 |
| 薬剤名 | 24 |
| 同義不一致(日と英) | 16 |
| 同義不一致(小数点) | 9 |
| 緊急報告 | 6 |
| LLT | 4 |
| 投与経路 | 4 |
| 1フィールドに2つのMedDRAコード入力 | 1 |
| 総計 | 2555 |

2. 「手引書」改訂内容について

あくまで中規模パイロットテストとしての「手引書」の改訂(案)である。その改訂部分は以下のようになった(表4)。

表4 手引書の改訂内容

| 該当箇所 | 内容 |
|----------------|--|
| Ⅱ. 一般的注意 | 1. SGMLデータに入力できる文字について 1.1 フィールド長について フィールド長に記載されている数字は、各E2B/M2データ要素の入力できるバイト数を示している。 数字の後の「A」、「AN」、「N」は、以下のように、入力できる文字種を示している。 |
| 1.1 フィールド長について | 文字が入力できる場合でも、SGMLデータに入力できる文字は、以下の様に限られるので、注意すること。 ・シフトJISコードを用いて入力する(その他のコードを内部コードとしているコンピュータを使用して入力する場合は、ファイル内の文字コードをシフトJISに変換する)。 ・半角カナ文字は使用しない。 ・ギリシャ文字は全角で入力する。 ・JISの第1及び第2水準外の漢字は、平仮名を用いて入力する。ただし、現在使用されていない漢字で、当用漢字に新しい字体があるものは、新しい字体に変更して入力する。 ・「①」等の修飾数字は用いないこと(便宜、同様の内容を示す文字に置き換えること。例えば、ギリシャ数字は「V」、「X」、「I」を組み合わせて記載する)。 |
| 1.2 フィールド値について | 入力するデータが指定されている項目、または指定したコードの中から選択して入力する項目については、フィールド値に指定のデータやコード表が記載されている。 例1) フィールド値: ichicsr → 「ichicsr」 と入力 例2) フィールド値: 1=はい 2=いいえ → 「1」または「2」で入力(必須でなければ空白の場合もある)。 例3) フィールド値: 102書式(CCY YMMDD) 610書式(CCYMM) 602書式(CCY) → 「102」または「610」または「602」と入力(必須でなければ空白の場合もある)。 |

| | |
|------------------------------|---|
| <p>2. データがない項目・ブロックの記載方法</p> | <p>入力が必要でない項目、調査中等で該当データを入力していない項目あるいは、データが不明の項目については、ブランクとする。ただし、因果関係が「不明」の場合あるいはフィールド値に「不明」に類するコードが存在する場合は除く。ブランクとした項目については、その項目に対応するDTD記述子も記載は不要である。</p> |
| <p>3. 使用する言語</p> | <p>日本において企業が日本の規制当局に症例報告を行う場合、日本語にて報告される。</p> <p>ICH ICSR SGMLデータファイルに日本語を含む場合のSGMLデータの作成方法を以下に記載する。</p> <p>なお、外国症例などを緊急報告する場合等、データの一部またはすべてを日本語以外の言語にて作成される場合も想定される。日本語以外による報告が許される場合とその作成方法は別の章で述べる。</p> <p>SGMLにおいては、lang (言語) 属性により、言語を指定することができるが、lang (言語) 属性の使用には、以下の規則がある。</p> <p><SGMLにおけるlang (言語) 属性の使用規則></p> <ul style="list-style-type: none"> ・規則1: あるSGMLの要素が(その他の要素を中に含むことはなく)文字データしか含まない場合、その文字データは一つの言語でなければならない。 ・規則2: あるSGML属性をSGMLの要素に加えることにより、その要素の内容の言語を示すことができる。この属性はlangと呼ばれ、その値はISO639の言語コード(2文字)の一つである。この言語コードは常に小文字で入力する。 ・規則3: lang属性が設定されていない場合には、その要素には、lang属性を持つ最も近い上位要素の設定が適用される。 ・規則4: 文書のルート要素はlang属性を有していなければならない。 <p>よって、日本語を含むICH ICSR S</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>GMLデータファイルを作成する場合には、規則4より「SGML文書のルート要素は言語属性langを持っていないなければならない。」ことから、ルート要素の<ichicsr>で、属性langに値"ja" (=日本語)を設定すればよい。すると規則3によって、言語属性langが他のどの要素にも設定されていない場合には、<ichicsr>は文書の木構造におけるすべての他の要素を「含む」ので、全文書の内容が日本語で書かれていると想定される。</p> <p>SGMLデータの記載例</p> <pre><ichicsr lang="ja"> <ichicsrmessageheader> <messagetype>ICSR</messagetype> </ichicsr> <messageformatversion>2.1</messageformatversion> <messageformatrelease>1.0</messageformatrelease> (以下省略)</pre> |
| <p>Ⅲ. E2B/M2データ要素毎の解説 M.1 ICH ICSR メッセージヘッダ</p> | <p>M2ガイドライン: 「メッセージヘッダ」のヘッダ部分である。メッセージ番号、送信者識別子、受信者識別子及びメッセージ番号は、電子データ交換 (Electronic Data Interchange: EDI) の当事者間の合意により定められているものとする。ICSRメッセージは、一つのメッセージヘッダ部分と一つ以上のICSRを有する。</p> |
| <p>M.1.1 メッセージの種類</p> | <p>M2ガイドライン: メッセージの種類には伝送される情報の種類に関する情報が含まれる。メッセージの種類はM2勧告5.3で指定されている。ICH ICSRメッセージを作成する際にはこのフィールド値を「ichicsr」としなければならない。</p> <p>【改訂案】 (M2ガイドラインの説明をそのまま記載し、【中規模パイロットテスト-説明】は削除。)</p> |
| <p>M.1.2 メッセージフォーマットバージョン</p> | <p>M2ガイドライン: メッセージ書式バージョンにはDTDのバージョン番号が含まれる。DTDバージョン番号はM2勧告5.3で指定されている。バージョン番号はICH ICSR DTD</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| | の記述情報から得ることができる。 |
| M.1.3 メッセージフォーマットリリース | M2ガイドライン：メッセージ書式リリースにはDTDのメッセージ書式バージョン番号のリリース番号が含まれる。リリース番号はM2勧告5.3で指定されている。リリース番号はICH ICSR DTDの記述情報から得ることができる。 |
| M.1.4 メッセージ番号 | M2ガイドライン：メッセージ番号は伝送される各ICH ICSRメッセージファイルに、送信者によって割り当てられる固有の追跡番号である。メッセージ番号は送信者に固有の番号である。 |
| M.1.5 メッセージ送信者識別子 | M2ガイドライン：このフィールドは、例えば企業名や規制当局名といったICSR報告の送信者を定義する。(付録A.1-ICSR属性一覧表A.3.1.2) |
| M.1.6 メッセージ受信者識別子 | M2ガイドライン：このフィールドは、例えば企業名や規制当局名といった、ICSR報告伝送の受信者を定義する。(付録A.1-ICSR属性一覧表A.3.2.2a) |
| M.1.7 メッセージ日付 | M2ガイドライン：メッセージ日付はICH ICSRメッセージが開始された日付である。 【改訂案】 (以下の説明を追加) 「A.1.3 本伝送の日付」と同じ日付にする。 作成したSGMLデータファイルを出力する(または作成する)時刻とデータ送信までの時刻には、作業の方法により、タイムラグが生じることが予想されるので、年月日が、データの送信を開始した正確な日付であればよい。 |
| 安全性報告バージョン番号 | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 表記例) “1”, “2”, “3”, …, “9”, “10”, “11”, …, “99” 注意) 1) 最初に “0” は付けない。(“01”, “02”, “03”, …, “09”) 2) フィールド長が2ANなのでであるので、“0.1”, “1.1”, “1.2” 等は不可。 |
| A.1.0.1 送 | 【改訂案】 |

| | |
|----------------|--|
| | |
| A.1.3 本伝送の日付 | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 「M.1.7 メッセージ日付」と同じ日付にする。 |
| A.1.5.1 重篤か? | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 副作用・感染症が「重篤」な症例に該当するかどうかの判断 担当医等からの副作用報告書に記載された(情報提供された)重篤性の評価内容に基づき、報告者である当該企業の責任において判断する。 なお、担当医等が重篤と判断した症例はすべて「重篤」な症例に該当するが、担当医等が重篤でないとして判断した症例であっても当該企業が重篤と判断した症例は「重篤」な症例に該当する。 本項目は、症例の重篤性示すが、症例報告対象の医薬品による重篤な副作用・感染症が1つでも発現していれば、「重篤」な症例に該当する。 (参考:「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」) |
| A.1.5.2 重篤性の基準 | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 重篤性の基準のうち、「死に至るもの」とは 薬事法施行規則第64条の5の2の「死亡」に該当し、副作用・感染症によることが疑われる死亡例である。例えば、顆粒球減少、骨髄抑制等から感染症を発症し、死亡した事例も当然、報告対象の死亡症例に該当する。 なお、担当医等が副作用・感染症による死亡と判断していない場合であっても、当該企業が副作用・感染症による死亡と判断した症例は副 |

| |
|--|
| <p>作用・感染症による死亡例として扱う。</p> <p>(参考:「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」)</p> <p>【改訂案】 (以下の説明を追加)</p> <p>【中規模パイロットテスト-説明】 重篤性の基準のうち、「生命を脅かすもの」とは 薬事法施行規則第64条の5の2の「死亡につながるおそれのある症例」に該当し、その副作用・感染症が起こった際に患者の死の危険にさらされていた場合である。その副作用・感染症がもっと重症のものであったら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。</p> <p>(参考:ICH-E2A及び「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」)</p> <p>【改訂案】 (以下の説明を追加)</p> <p>【中規模パイロットテスト-説明】 重篤性の基準のうち、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」とは 薬事法施行規則第64条の5の2の「治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例」に該当し、副作用・感染症治療のために入院またはその期間の延長になった場合(特に処置を行っていない安静のためのみの入院を含む)であり、検査を行うための入院またはその期間の延長は含まれない。また、副作用・感染症は治癒または軽快しているものの経過観察のための入院は該当しない。</p> <p>(参考:「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」)</p> <p>【改訂案】</p> |
|--|

| |
|--|
| <p>(以下の説明を追加)</p> <p>【中規模パイロットテスト-説明】 重篤性の基準のうち、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」とは 薬事法施行規則第64条の5の2の「障害」に該当し、日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの。</p> <p>(参考:「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」)</p> <p>【改訂案】 (以下の説明を追加)</p> <p>【中規模パイロットテスト-説明】 重篤性の基準のうち、「先天異常を来すもの」とは 薬事法施行規則第64条の5の2の「後世代における先天性の疾病又は異常」に該当し、妊娠前または妊娠中の医薬品による暴露により出生児に異常をきたしたと疑われる場合が該当する。例えば、サリドマイドによる出生児の器官形成不全、ジエチルスチルベストロールによる出生女児の腫瘍などがあげられる。</p> <p>(参考:「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」)</p> <p>【改訂案】 (以下の説明を追加)</p> <p>【中規模パイロットテスト-説明】 重篤性の基準のうち、「その他の医学的に重大な状態」とは 薬事法施行規則第64条の5の2の「障害につながるおそれのある症例」並びに同規則第64条の5の2第1項第1号イの「(1) から (4) までに掲げる症例に準じて重篤である症例」に該当し、即座に生命を脅かしたり、死や入院に至らなくとも、患者に危機をさらしたり、「死亡」、「生命を脅かす」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要となる」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る</p> |
|--|

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>」ような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合に該当する。例えば、救急室等で短時間の集中治療を必要とする気管支痙攣がこれに該当する。</p> <p>(参考:「医薬品の副作用及び感染症報告に関するQ&Aについて(平成9年6月30日厚生省薬務局安全課事務連絡)」)</p> |
| 同上フィールド | <p>【中規模パイロットテスト-説明】 重篤でない症例においては、“A.1.5.2 重篤性の基準”はすべて「いいえ」と入力する。</p> <p>報告対象の副作用・感染症名が複数あり、それら重篤性の基準がそれぞれ異なる場合、“A.1.5.2 重篤性の基準”に該当する項目はすべて「はい」と入力するが、「いいえ」かどうか明確でない場合には、「blank」としてもよい。</p> |
| A.1.8.2 送信者が保有している資料一覧 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 詳細調査票は、本項目には該当しない。</p> |
| A.1.10.2 その他の送信者の症例報告番号 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 本フィールドには漢字(2バイトコード)は使用できない。</p> |
| A.1.11.2 症例識別子 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 本フィールドには漢字(2バイトコード)は使用できない。</p> |
| A.1.12 本報告と関連する報告の識別番号 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 本フィールドには漢字(2バイトコード)は使用できない。</p> |
| A.2.1 第一次情報源 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 処方医、処置医の両者から情報を入力した場合には、A.2.1ブロックを繰り返して記載することができる。</p> |
| A.2.1.1a 報告者の識別子 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 必須項目ではないが、院長、部長、医局長等の肩書き情報を記載できる。</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| A.2.1.2f 報告者の住所 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 “XXX-XXXX”(3桁数字の後にハイフン“-”を付ける。) 表記例) “123-1234”</p> |
| A.3.1.3b 報告送信の責任者名 | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 代表取締役、市販後調査管理責任者、医薬情報部長等(今後の運用で報告送信の責任者を誰にするか検討が必要)</p> |
| A.3.1.4a 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 全角のみ可(日本語で記載する場合)。</p> |
| A.3.1.4b 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 全角のみ可(日本語で記載する場合)。</p> |
| A.3.1.4d 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。 “XXX-XXXX”(3桁数字の後にハイフン“-”を付ける。) 表記例) “123-1234”</p> |
| A.3.1.4f 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。市外局番の頭の「0」は付けない。 市外局番の後等にハイフン、カッコ等の区切り文字は使用せず、電話番号の数字のみ記載する。 表記例) “123456789”</p> |
| A.3.1.4g 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。</p> |
| A.3.1.4h 送信者の住 | <p>【改訂案】 半角のみ可。</p> |

別添 5

| | |
|-----------------------------------|---|
| 所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 表記例) "81" |
| A.3.1.4i 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。市外局番の頭の「0」は付けない。 市外局番の後等にハイフン、カッコ等の区切り文字は使用せず、Fax番号の数字のみ記載する。 表記例) "123456789" |
| A.3.1.4j 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。 |
| A.3.1.4k 送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 半角のみ可。 表記例) "81" |
| A.3.2.2c 受信者の識別子 | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 大臣(今後の運用で受信者を誰にするか検討が必要) |
| A.3.2.3d 受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。 "XXX-XXXX" (3桁数字の後にハイフン "-" を付ける。) 表記例) "123-1234" |
| A.3.2.3f 受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。市外局番の頭の「0」は付けない。 市外局番の後等にハイフン、カッコ等の区切り文字は使用せず、電話番号の数字のみ記載する。 表記例) "123456789" |
| A.3.2.3g 受信者の住所、FAX | (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。 |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | |
| A.3.2.3h 受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 半角のみ可。 表記例) "81" |
| A.3.2.3i 受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。市外局番の頭の「0」は付けない。 市外局番の後等にハイフン、カッコ等の区切り文字は使用せず、Fax番号の数字のみ記載する。 表記例) "123456789" |
| A.3.2.3j 受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 半角のみ可。 |
| A.3.2.3k 受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 半角のみ可。 表記例) "81" |
| B.1.1 患者 | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 ローマ字(半角)のイニシャルを記載する。なお、原則としてローマ字の後にピリオド(半角)「.」を付ける。また略名が不明または未記載のものは、「@」で記載する。 例) 厚生 太郎 → T.K. ○○ 花子 → H.X. ○山 ○男 → @.@. |
| B.1.1.1a 患者の診療記録番号及びその情報源 | 【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 第一次情報源の所属する医療機関が、再審査申請資料の別紙様式3に使用している設立主体コードの「開業医、診療所(F)」に該当する施設の場合、本項目に記載する。 |

| | |
|--------------------------------------|---|
| <p>B.1.1.1b 患者の診療記録番号及びその情報源</p> | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 第一次情報源として処方医、処置医が存在する場合の処置医の診療記録番号あるいは第一次情報源から副作用・感染症の治療のために他の専門医に転院している場合の転院先の診療記録番号として記載できる。</p> |
| <p>B.1.1.1c 患者の診療記録番号及びその情報源</p> | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 第一次情報源の所属する医療機関が、再審査申請資料の別紙様式3に使用している設立主体コードの「開業医、診療所 (F)」以外 (A~E) に該当する施設の場合、本項目に記載する。</p> |
| <p>B.1.2 年齢情報</p> | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 「B.1.2.1 生年月日」、「B.1.2.2 副作用／有害事象発現時の年齢」、「B.1.2.3 患者の年齢群 (報告者の表現による)」の内、いずれか1つを記載すればよい。 記載の優先順位は、以下の通りとする。 1) 「B.1.2.1 生年月日」(ただし、副作用発現日も判明している場合。副作用発現日が不明の場合は2)、 2) 「B.1.2.2 副作用／有害事象発現時の年齢」 3) 「B.1.2.3 患者の年齢群 (報告者の表現による)」</p> |
| <p>B.1.2.2 副作用／有害事象発現時の年齢</p> | <p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 「B.1.2.1 生年月日」または「B.2.i.4 副作用／有害事象の発現日」が不明で、「B.1.2.2 副作用／有害事象発現時の年齢」に入力可能な場合に使用する「年齢-単位」は、通常「801=年」が使用されるが、正確な年齢が不明の場合には、「800=年代」を使用することができる。また、小児等の場合で、「801=年」より短い単位で表現した方が、症例の理解に</p> |

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>役立つ場合には、「802=月」、「803=週」、「804=日」、「805=時間」を使用することもできる。</p> |
| <p>B.1.7 関連する治療歴及び随伴状態</p> | <p>【中規模パイロットテスト-説明】 B1.7.1a~B1.7.1gを1ユニットとして繰り返す。 関連のある治療歴及び随伴状態かどうかの判断は、原則として第一次情報源の判断より、原疾患、合併症、既往歴 (アレルギー歴を含む) として診断されたものをすべて記載する。また、被疑薬の使用理由が、原疾患、合併症に含まれない場合には、使用理由も記載する。 その他、症例を適切に理解するための情報として必要であれば併用療法、飲酒の状況、喫煙の状況の情報も本項目に記載することができる。 MedDRAへのコーディングができないもの等については、「B.1.7.2 関連する治療歴及び随伴状態 (副作用／有害事象を除く) の記述情報」へ入力することができる。 医薬品副作用歴としてののみ、記載されているものは、「B.1.8 関連のある過去の薬剤使用歴」へ記載する。 【改訂案】 (以下の説明を追加) 原疾患、合併症、既往歴、併用療法、アレルギー歴の有無については、E2b/M2項目にはないので、表現する必要はないが、いずれかでも「有」の場合には、B.1.7.1ブロックへ該当データを入力する。また、いずれも「無」あるいは「不明」の場合には、B.1.7.1ブロックへは記載不要となる。 併用療法をMedDRA (4.0/J) にあてはめた場合の記載例) 放射線療法：放射線療法 (PT : 10037794) 輸血：全血輸血 (PT : 10047973) 手術：手術N O S (PT : 10030858))) 麻酔：麻酔N O S (PT : 10002097))) 透析：透析N O S (PT : 10012700))) 理学療法はより具体的に記載→例)</p> |