

	<p>物理療法：物理療法（PT：10034998）</p> <p>食事療法：食事管理（PT：10050301）</p> <p>カテーテル留置：カテーテル留置（PT：10052915）</p> <p>原疾患、合併症、既往歴（アレルギー歴を含む）に該当しない患者背景（医薬品副作用歴を除く）でも症例の理解に有益な情報があれば、B.1.7.1ブロックに記載することができる。その他の患者背景をMedDRA（4.0/J）にあてはめた場合の記載例）</p> <p>飲酒があることを記載する場合：アルコール摂取（PT：10048921）</p> <p>喫煙の有無を記載する場合：喫煙者（PT：10048880）、非喫煙者（PT：10029560）</p>
B.1.7.1g 備考	<p>その他、「関連する治療歴及び随伴状態（副作用／有害事象を除く）」の補足情報を記載することができる。</p> <p>例）中程度、A1ステージ</p>
B.1.7.2 関連する治療歴及び随伴状態	<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】 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。</p> <p>記載例）入院患者。塗装工。</p> <p>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。</p> <p>記載例）入院患者、外来患者</p> <p>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の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</p>

B.1.8 関連する過去の医薬品使用歴	<p>【中規模パイロットテスト-説明】 B1.8.1a～B1.8.1g.2を1ユニットとして繰り返す。</p> <p>医薬品副作用歴がある場合には、その薬剤の使用歴、その他、過去に本剤、類似薬を使用した経験があれば、その薬剤の使用歴を記載すべきである。</p> <p>中規模パイロットテスト用の症例では、本剤、類似薬の使用歴のデータはないので、医薬品副作用歴がある場合のみ入力する。</p> <p>中規模パイロットテストにおいて薬剤使用歴か併用薬かの判断は、投与日が被疑薬の投与前かどうかではなく調査票の記載箇所(過去の医薬品欄か、併用薬剤欄か)で判断することとする。</p> <p>【改訂案】 （以下の説明を追加）</p> <p>医薬品副作用歴の無については、E2b/M2項目にはないので、表現する必要はないが、医薬品副作用歴が「有」の場合には、B.1.8ブロックへ該当データを入力し、医薬品副作用歴が「無」あるいは「不明」の場合には、B.1.8.1ブロックは入力不要となる。</p> <p>なお、医薬品以外によるアレルギー歴、特異な体質等の情報は、「B.1.8ブロック」ではなく、「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）」へ記載する。</p>
B.1.8a 医薬品名報告された表現	<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】 医薬品副作用歴があるが、医薬品名が不明の場合には、「不明」と入力する。</p>
B.1.9.2.b 報告された死因	<p>【改訂案】 （以下の説明を追加）</p> <p>報告された死因が複数ある場合に</p>

	は、すべて記載する。
B.1.9.4b 剖検による 死因	【改訂案】 (以下の説明を追加) 報告された死因が複数ある場合には、すべて記載する。
B.2.i.0 第 一次情報源 により報告 された副作用 ／有害事象	【改訂案】 (以下の説明を追加) ただし、外字を使用しないと表現できない漢字がある場合には、読み替え可能な漢字またはひらがな、全角カタカナを使用する。
B.2.i.3 報 告者によっ て重要とさ れた (highli ghted) 副作 用／有害事 象	【改訂案】 (以下の説明を追加) 併発する副作用の重篤性が調査中のため症例報告対象の副作用かどうか判断できない段階で症例報告(登録)を行う場合、その副作用について経過欄には記載する必要があるが、B2ブロックに記載しなくてよい。ただし、調査ができた段階で、その副作用が症例報告対象であれば、B2ブロックに記載して追加報告を行う。
B.2.i.5 副 作用／有害 事象の終了 日	【改訂案】 (以下の説明を追加) 回復または軽快した日を記載する。ただし、回復日と軽快日がある場合には、回復日とする。回復あるいは軽快していない場合にはブランクとする。
B.2.i.7.2 最終投与か ら副作用／ 有害事象発 現までの時 間間隔	【改訂案】 (以下の説明を追加) また投与終了日を0日とカウントし、間歇投与の場合 最終の投与の日付からの期間と判断する。
B.3.1 構造 化された情 報	【改訂案】 (以下の説明を追加) 複数検査項目、複数検査日がある場合のデータの並び順に関して、ICHでは取り決めはないが、可能であれば、1) 検査項目、2) 検査日の順を優先する。
B.3.1.3 そ の他の情報 の有無	【改訂案】 (以下の説明を追加) 本項目の利用意義が明確になるまで、本項目は使用しない(すべて空欄とする)。
B.4.k.5.3	【改訂案】

B.4.k.7 製 剤 (投与剤 型)	【改訂案】 (以下の説明を追加) 【中規模パイロットテスト-説明】 次の41種類のなかから、最も適当なものを選んで記入する。 (経口剤) 「錠剤」：通常の剤皮を施した錠剤、糖衣錠、舌下錠、口腔錠を含む。ただし、徐放錠、腔錠(外用剤)は含まない。 「カプセル」：ただし、徐放性カプセルは含まない。 「顆粒」 「散剤」：ただし、外用剤の撒布粉剤ダスティングパウダーは含まない。 「細粒」 「シロップ」：ドライシロップを含む。 「腸溶剤」 「徐放性カプセル」 「カシュー」：オブラート嚢を含む。 「咀嚼錠」 「ドロップ」 「丸剤」：錠剤は含まない。 「内用液剤」：経口投与される液体剤型のものすべてを含むが、シロップを除く。 「菓子錠剤」：トローチ、飴類等。 「徐放錠」 「徐放性顆粒」 「剤型の明確でない経口剤」：経口剤として、錠剤、顆粒剤等複数の剤型が市販されており、そのいずれか不明の場合は、「剤型の明確でない経口剤」となることに注意すること。 (注射剤)

	<p>「注射剤」：用時溶解のものを含む。また、経中心静脈栄養剤も含む。 (外用剤) 「撒布粉剤」：ダスティングパウダー。 「ローション」：眼科用ローションを除く。 「軟膏・クリーム」 「シャンプー」 「スプレー」：吸入剤を除く。 「外用液剤」：リニメントを含む。 「テープ剤」：パップ剤を含む。 「エアゾール」：吸入用定量噴霧式エアゾールのみ。外皮用のエアゾールは、「スプレー」とすること。 「点耳剤」 「点眼剤」 「点眼軟膏」 「点鼻剤」：点鼻スプレーを含む。 「吸入剤」：吸入麻酔剤、吸入用スプレーを含む。 「ガス吸入剤」：亜酸化窒素等。 「スピンキャップ」 「含そう剤」 「肛門坐剤」 「挿入剤」：膣坐剤、膣錠等。 「浣腸剤」 「ゼリー」 「剤型が明確でない外用剤」 (その他) 「注入剤」：腹膜灌流液等 注) 投与経路の如何にかかわらず、剤型は該当医薬品の剤型そのものを記入する。例えば、注射剤を外用軟膏として外用した場合は、剤型は「注射剤」、投与経路は「局所」と記載する。</p>
B.4.k.12 医薬品の投与開始日	<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】 医薬品の投与開始日が不明の場合には、空欄とする。</p>
B.4.k.14 医薬品の投与終了日	<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】 副作用／有害事象が発現した後も医薬品投与を継続している場合は、本項目を空欄とし、B4.k.16医薬品に対して取られた処置を「4=投与量変</p>

B.4.k.16 医薬品に対して取られた処置	<p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 第一次情報源の報告どおり記載する。報告がない場合には類推して記載しないこと。なお、少なくとも被疑薬については、確認の上入力が必要である。(被疑薬以外も入力が必要かどうか確認する。) 被疑薬で医薬品の投与終了日が不明の場合には、本項目を「5=不明」と入力し、B.4.k.14 医薬品の投与終了日を空欄とする。 被疑薬で副作用／有害事象が発現した後も医薬品投与を継続している場合は、本項目を「4=投与量変更せず」と入力し、B.4.k.14 医薬品の投与終了日を空白とする。 「6=非該当」は、利用の手引きにあるように患者が死亡したり、副作用／有害事象が起こる前に投与が終了したような場合の他、治験のように副作用に関係なく、プロトコールに基づく投与終了、あるいは使用理由の疾患が治癒したことによる投与終了は「6=非該当」となる。 併用薬の場合、基本的に空欄でかまわないが、その後も継続中である場合(4=投与量変更せず)等、情報がある場合には、記載してもよい。 休業は、投与中止を記載する。</p>
B.4.k.17 再投与又は再曝露の結果	<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.4.k.17ブロックは、被疑薬かつ再投与が行われた薬剤について記載する。 併用薬、再投与していないまたは再投与しているかが不明の薬剤の場合には、記載不要。</p>
B.4.k.17.1 再投与で副作用は再発したか？	<p>【改訂案】 (以下の説明を追加) 再投与後に発現した事象が、B.2.1に記載した副作用(症例報告対象の</p>

	副作用)以外であれば、B.4.k.17.1は、「いいえ」となる。
B.4.k.18 医薬品と副作用／有害事象の因果関係	<p>【改訂案】 (以下の説明を追加) また、自社品以外の薬剤に関して、送信者の評価を、B4.k.18ブロックに記載する必要はない。</p> <p>【中規模パイロットテスト-説明】 B.4.k.18.1a～B.4.k.18.4では各薬剤毎に「有害事象 (MedDRA PT)」×「評価に関する情報源」×「評価方法」×「評価結果」のマトリックスのデータを作成する。</p>
B.4.k.18.3 評価方法	また、例えば第一次情報源に評価方法を確認していない場合等、評価方法が明らかでない場合には、安易に「全般的な観察評価」とせず、blankとすべきである。
B.4.k.18.4 評価結果	<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】 評価結果のデータは、各企業でコード化して管理している場合が少なくないので、第一次情報源の評価結果の表現は、その評価結果を忠実に反映したものであれば、一定のルールで読み替えた表現を使用してもかまわない。</p>
B.5.2 報告者の意見	当該副作用・感染症との被疑薬、併用薬、患者の治療歴及び随伴する状態との関連性等について、第一次情報源のコメントに基づき記載する。なお、第一次情報源のコメントがフィールド長の上限を超える場合には、簡潔に記載する。

3. E2Bガイドラインにない項目のまとめ

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結果を以下の表5、表6に示す。

表5. 様式第一について

現行項目	運用上の解決案
登録番号	Acknowledgment(Ack)における A.1.2 組織内メッセージ番号の利用
登録年月日	Ack における M.1.7 メッセージ日付の利用
報告区分 (15日,30日)	E2B における A.1.9 本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか (はい/いいえ) で、15日は「はい」、30日は「いいえ」とする
報告区分 (未知・既知)	E2BのA.1.9本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか (はい/いいえ) における緊急報告であるか否かだけを判断する

表6 様式第二について

現行項目	運用上の解決案
識別番号	E2B の A.1.10 世界的に固有の症例識別番号のみを利用
識別年月日	E2B の A.1.7 本報告の最新情報入手日の利用
報告区分 (15日,30日)	E2B における A.1.9 本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか (はい/いいえ) で、15日は「はい」、30日は「いいえ」とする
登録番号	Acknowledgment(Ack)における A.1.2 組織内メッセージ番号の利用
登録年月日	Ack における M.1.7 メッセージ日付の利用
入院・外来	E2B の B.1.7.2 「関連のある治療歴及び随伴状態の記述情報」への記載
職業	E2B の B.1.7.2 「関連のある治療歴及び随伴状態の記述情報」への記載
厚生労働省処理欄	Ack における B.1.9 エラーメッセージ又は意見を利用

4. E2Bガイドライン内の必須項目

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以下の表7のように必須項目(案)を設定した。

表7. E2Bガイドライン内の国内必須項目

項目番号	項目タイトル
M	ICH ICSRメッセージヘッダ
A.1.0.1	送信者ごとに固有の(症例)安全性報告識別子
A.1.1	第一次情報源の国の識別
A.1.2	副作用/有害事象が発現した国の識別
A.1.3	本伝送の日付
A.1.4	報告の種類
A.1.5	重篤性
A.1.6	情報源から最初に報告が入手された日本報告の最新情報入手日
A.1.7	利用可能なその他の資料はあるか(はい/いいえ)
A.1.8.1	利用可能なその他の資料はあるか(はい/いいえ)
A.1.9	本症例は当該国の緊急報告の規準を満たすか(はい/いいえ)
A.1.10	世界的に固有の症例識別番号
A.2.1.3	国
A.3.1.1	送信者の種類
A.3.1.2	送信者の識別子
A.3.1.3	報告送信の責任者名
A.3.1.4	送信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス
A.3.2.1	受信者の種類
A.3.2.2	受信者の識別子
A.3.2.3	受信者の住所、FAX、電話及び電子メールアドレス
B.1.1	患者(名前又はイニシャル)
B.1.2.2	副作用/有害事象発現時の年齢
B.1.5	性別
B.2.i.1	第一次情報源により報告された副作用/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
B.2.i.8	最終観察時の副作用/有害事象の転帰
B.4.k.1	医薬品関与の位置付け
B.4.k.2.1	医薬品販売名
B.4.k.2.2	活性物質の一般名
B.4.k.7	製剤(投与剤型)
B.5.4	送信者の意見

果を表8に示す。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。

表8. HOT7と医薬品名データファイルとの比較

比較項目	HOT7	医薬品名データファイル
対応範囲		
医療用医薬品	○	○
海外医薬品	×	×
一般用医薬品	×	×
コードに付属しているデータ		
販売名(日本語)	○	○
販売名(英名)	×	○
一般名(日本語)	×	○
一般名(英名)	×	○
不確定データへの対応		
販売名を特定しない(一般名のみ)コーディングは可能か	×	○
規格を特定しないコーディングは可能か	×	○
他のコードとのリンク		
医薬品名データファイル:9桁(現行)	○	—
薬価基準収載医薬品コード	○	上7桁が同一
個別医薬品コード	○	上7桁が同一
JANコード	○	×
レセプト電算処理システムコード	○	×
WHO-Drug Dictionary	×	×(ただし英名から一致させれば一部可能)
その他の特徴		
薬効分類	×	○
メンテナンスの頻度	不明	良い

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

6. B.4ブロックの繰り返しの検討結果

「薬剤量の変更」がある場合には(Case1)、B4

別添 5

ブロックを表9のように繰り返して入力するしかない。

表9. 「薬剤量の変更」がある場合のB4の繰り返し

Case1	B.4 薬A (5mg x 1)
	B.4.k.18 副作用1 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用1 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用2 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用2 報告企業の因果関係
	B.4 薬A (5mg x 2)
	B.4.k.18 副作用1 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用1 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用2 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用2 報告企業の因果関係

しかし「薬剤使用理由が複数」の場合には運用方法としては2つあげられた。1つは「薬剤量の変更」のようにB.4ブロック全体を繰り返す方法(表10)、もう1つはB4ブロックを繰り返さず、主使用理由をB.4.k.11bに入力し、他の使用理由はB.4.k.19「医薬品に関するその他の情報」またはB.1.7「関連する治療歴及び随伴症状」に入力する方法である(表11)。

表10. 「薬剤使用理由が複数」ある時にB4ブロックを繰り返す場合

B.4を繰り返す		
Case2	B.4 薬B (高血圧)	
	B.4.k.18 副作用3 報告医の因果関係	
	B.4.k.18 副作用3 報告企業の因果関係	
	B.4.k.18 副作用4 報告医の因果関係	
	B.4.k.18 副作用4 報告企業の因果関係	
	B.4 薬B (心不全)	
	B.4.k.18 副作用3 報告医の因果関係	
	B.4.k.18 副作用3 報告企業の因果関係	
	B.4.k.18 副作用4 報告医の因果関係	
	B.4.k.18 副作用4 報告企業の因果関係	
	Case3	B.4 薬C (5mg x 1、高血圧)
		B.4.k.18 副作用5 報告医の因果関係
B.4.k.18 副作用5 報告企業の因果関係		
B.4.k.18 副作用6 報告医の因果関係		
B.4.k.18 副作用6 報告企業の因果関係		
B.4 薬C (5mg x 1、狭心症)		
B.4.k.18 副作用5 報告医の因果関係		
B.4.k.18 副作用5 報告企業の因果関係		
B.4.k.18 副作用6 報告医の因果関係		
B.4.k.18 副作用6 報告企業の因果関係		
B.4 薬C (5mg x 2、高血圧)		
B.4.k.18 副作用5 報告医の因果関係		

	B.4.k.18 副作用5 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告企業の因果関係
	B.4 薬C (5mg x 2、狭心症)
	B.4.k.18 副作用5 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用5 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告企業の因果関係

表11. 「薬剤使用理由が複数」ある時にB4ブロックを繰り返さない場合

B.4を繰り返さない	
Case2	B.4 薬B (高血圧)
	B.4.k.18 副作用3 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用3 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用4 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用4 報告企業の因果関係
	※:他の使用理由「心不全」は B.4.k.19「医薬品に関するその他の情報」又は B.1.7「関連する治療歴及び随伴症状」に入力
Case3	B.4 薬C (5mg x 1、高血圧)
	B.4.k.18 副作用5 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用5 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告企業の因果関係
	B.4 薬剤C (5mg x 2、高血圧)
	B.4.k.18 副作用5 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用5 報告企業の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告医の因果関係
	B.4.k.18 副作用6 報告企業の因果関係
	※:他の使用理由「狭心症」はB.4.k.19「医薬品に関するその他の情報」又はB.1.7「関連する治療歴及び随伴症状」に入力

D. 考察

1. 中規模後期パイロットテスト:(参加者から寄せられた質問などの解析

以前から懸案事項であるユニークID (A.1.0.1、A.1.10.2) や因果関係のマトリクス (B.4.k.18.1~4)などは参加者から依然として質問としてあがってきている。わかりにくいところではあるが、E2 BMで解決を得たところであり、E2bガイドラインおよび「手引書」を熟読すれば理解できると思わ

れる。

B4の医薬品情報のブロック単位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)も認めてやむを得ないとしている点である。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」も利用可能であるように、運用に関しては「3.5 B.4ブロックの繰り返し」のところで後述する。

本研究において寄せられたほとんどの質問点に対して、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。今後大規模テストにおいても生じうる質問や実際の運用が始まった後も質問等が寄せられることと思われ、柔軟に「手引書」を今後も改訂できる体制にあることが必要と思われる。

2. 中規模後期パイロットテスト：(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、中規模前期パイロットテストで情報一致率が約40%であったのが、本中規模後期パイロットテストで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。さらに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、情報一致率が上昇することが期待される。既に剤形へのコメントおよび電話番号の表記法などについては「手引書」に追加された。そして「標準インスタンス」自身についても、電話の表記法を修正したり、その他単純エラーの修正がなされたりして、改善されている。このことにより来年度以降に予定されている大規模パイロットテストにおいて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が、シンポジウムなどによる再度十分な説明も必要と思われる。

3. 「手引書」改訂内容について

中規模パイロットテスト用に暫定的に取り決めた部分もあり、そのまま大規模パイロットテストの手引書になるわけではない。本来この研究班は国際間でのやり取りを想定しているが、今回はまず国内での取り決めを決めたという点が多い。今後国際間での調整も必要である。大きな改訂としては、電話番号の表記で市外局番の頭の0をとること、B.2.i.7.2 「最終投与から副作用／有害事象発

現までの時間間隔」で投与終了日を0日とカウントし、間歇投与の場合 最終の投与の日付からの期間と判断することや、剤形のリストを提示したことなどである。

4. E2Bガイドラインにない項目について

現行の報告様式と照らし合わせて検討したところ、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。しかしそれらで置き換えるかどうかについては、さらに実際の場面に近い形で検討する必要がある。特に大きな問題としては、「既知・未知」のところであるが、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。

5. E2Bガイドライン内の必須項目について

E2Bガイドラインの中では、「一人の識別できる患者 (B.1)、一人の識別できる報告者 (A.2)、一つの副作用／有害事象 (B.2) 及び一つの被疑薬 (B.4) を少なくとも含んでいなければならない。」とあるが、必須な項目は指定していない。しかし電子的伝送を自動的に行う上では、ある程度明確に必須項目として設定しておいた方が、処理し易い。しかもあまりにも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、表7のようにまとめた。これも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。

6. 医薬品コードの検討について

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、この点で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、それ自体に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フォローしていく予定である。

7. B.4ブロックの繰り返しについて

薬剤量の変更においてB4ブロック全体を繰り返すことは冗長であるが、致し方ない。しかし検討会に諮ったところ、使用理由の繰り返しではB4ブロック全体を繰り返さずに、極力「主使用理由」を明確にしてそれを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」に入力した方が簡潔でよいということになった。そして「主使用理由」を決められない場合に限り、B4ブロック全体を繰り返すことになる。

8. 次年度の計画として

まず次年度である平成14年度においては、大規模パイロットテストを実施する予定である。どの程度の規模になるかは参加協力がどれだけられるかにもより、現段階としては明言できないが、少なくとも中規模後期の20社よりも多くなる。その大規模パイロットテストの目的は、E2BガイドラインおよびM2仕様書さらに「手引書」をもとに正確にサンプルインスタンスを作成できるか、また「手引書」自身の完成度も確認することである。その際に暗号化については、国家レベルでの方針がまだ明確になっていないことから、大規模パイロットでは取り入れない予定である。その一方、現在M2の勧告に応じて海外で検討されている暗号化ツールのCycloneについては別途検討する予定である。またAcknowledgementはICH-M2の仕様にしたがって返す予定である。

E2Bに含まれない項目および必須項目については、関連部局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と思われる。特にこの点は、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。

また安全性報告は企業報告のみならず、医療機関からの直接報告もあるので、その場合の運用についても、実際のテストを踏まえて検討していく予定である。

さらに本来医薬品の安全性報告は国際間でやり取りされなければならない、E2Bガイドラインも

M2仕様書も国際的な標準として作られたものである。したがって国際間での実際のやり取りをもとに再度運用についてつめる必要がある。そのためにはまず、本研究班の成果である「手引書」について、国際的運用とどの程度相違があるのかについての調査からはじめる予定である。

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用することにした。

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.

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は、瞬時の広範囲に渡る伝達を可能にするだけでなく、安全性情報の大規模データベースの構築や、安全性情報の解析を支援することに繋がる。有効なデータ解析のためにはデータの品質保証が前提となる。安全性報告の電子化は、誤り検出やデータベース保存の自動化等により、データ品質の向上に有用であるが、信頼できる安全性情報を獲得するためには、標準化された精密な仕様が不可欠である。そこで、電子交換実験による検証を通じて、国内における安全性報告の電子化・電子伝達のための仕様開発を行った。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しい。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いることから、本研究で検討する仕様は ICH 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。安全性報告を作成の段階から電子化することにより、瞬時の伝達が可能となるだけでなく、データの誤り検出や、データベースへの自動保存が可能となる。医薬品の安全性を高めるため、蓄積された安全性情報の解析は必須であるが、蓄積された情報が解析の対象として有効であるためには、データの高い品質が保証されなければならず、それにはデータの意味内容と形式が標準化されていることが必要である。本研究の目的は、安全性報告の国内標準を確立することにある。

ここでいう標準とは、個々のデータ項目の解釈から、電子的記録形式までが厳密に定義され実施可能であることを意味する。本分担研究は、特に電子的仕様を確立することを目的としている。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 標準に準拠することを前提として進めている。本年度は、安全性報告の国内仕様を確定させるため、製薬企業 20 社の協力を得て交換実験を実施した。同実験の結果を踏まえて、データ項目属性定義、確認応答等、国内における実装段階の電子的仕様を提案する。

B. 研究方法

1. 基本仕様

国際的には、ICH E2B 専門家会議により安全性報告データ項目に関するガイドラインが策定され、その電子標準に関する仕様書が ICH M2 専門家会議により開発されている。以下、これを E2B ガイドライン、M2 仕様書とよぶ。これらの和訳は、下記通知文書の別添 1、別添 2 により示されている。本研究では、これを基本仕様としている。

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」

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. 交換実験

① 実験の目的と範囲

図 1 に個別症例安全性報告(Individual Case Safety Report: ICSR)の電子的伝達の手順を示す。本年度は 3 年間の研究計画の 2 年目にあたる。昨年度は ICH 標準に詳しいメンバだけからなる小規模な研究グループにより、手順 1~6 の範囲を対象として実験を行った。本年度は図 1 の全段階を対象として、実装段階としての国内仕様の有用性・有効性を評価し、問題を分析して適切な

改訂をはかり、最終的な ICH 準拠の国内仕様を確立することを目的として実験を実施した。なお本実験では、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。

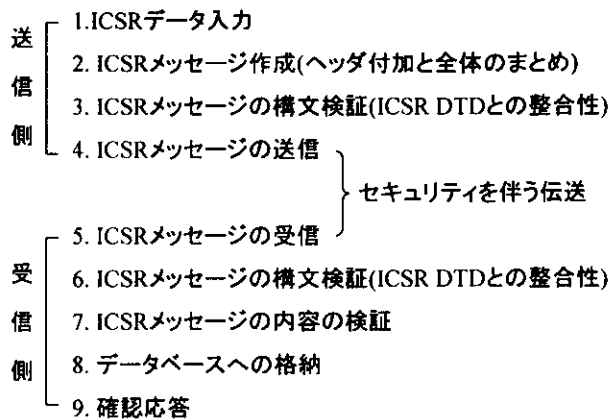


図1 安全性報告電子伝達の手順

② 実験組織・実験データ

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。同電子書式はSGML(Standard Generalized Markup Language)の文書型定義(Document Type Definition: DTD)として定義され、ICH ICSR DTDとよばれている。DTDに従って作成されたデータはICSRインスタンスとよばれる。

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。)

③ 実験実施方法

電子交換実験は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、受信側から送信側への確認応答の送信をインターネットを介して行った。テスト用安全性報告は1報告につき1ファイルの形で作成し、1回のメールに1件の報告を添付して、参加各社が3回のメールにより3件の報告を送信した。送信に際しては、暫定的な暗号化方式としてPGP(G 6.5.8)を利用した。受信側システムとしては、実験に必要な機能だけを備えた実験用システムを用いた。

C. 研究結果

1. 交換実験の結果

① エラーの概要

表1に受信した20社60件のテスト用安全性報告について、エラーの状況を示す。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。表1に示すエラーの内容はSGMLもしくはICSR DTDに関する構文エラーが4社11件、記入された値に関するエラーが5社13件である。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(内容の評価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」で報告されている)。

表1 受信したテスト用安全性報告のエラー件数

エラーの有無と内訳	報告件数	企業数
1. エラーの有無		
エラーなし ^{注1}	36	12
エラーあり	24	8
	計 60	計 20
2. エラーありの内訳(1件に複数エラーの場合あり)		
構文エラー	11	4
値に関するエラー	13	5

注1. 「エラーなし」とした中に<ichicrs>のlangの値が"en"で日本語記載の例が1社1件含まれる。

② エラー内容と入力用ソフトウェア

表2に、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示す。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いる。5社はソフトウェアを利用していない。表3にエラーのあった24件におけるエラーの内容を、構文上のものと値に関するものに分類して示す。表3では1件の報告に複数の異なるエラーが含まれる場合があるため、件数は重複している。エラーのあった8社のうち、4社は同一のソフトウェア製品Bを利用しており、残り4社はソフトウェアを利用していなかった。

表2 入力用ソフトウェアの利用状況

ソフトウェア	企業の数	エラーあり
A	8	0
B	4	4
C	3	0
なし	5	4
計	20	8

表3 エラーの内訳と利用したソフトウェア

エラーの内訳 (1報告に複数エラーの場合あり)	報告数	企業数	入力用 ソフト
1. 構文エラー			
ルートタグの欠損	3	1	なし
lang 属性のダブルクォート”の欠損	3	1	なし
SGML 構文上のエラー	3	1	なし
タグのスペルミス	1	1	B
タグの出現順ミス	1	1	B
2. 値に関するエラー			
文字数超過(fax, tel, safetyreportversion)	8	4	B
値と単位の組の不整合(値0, 単位は未記入)	7	3	B
半角カナの使用	3	2	B
<safetyreport>の lang 属性の値が”jp”	3	1	なし

表4 エラーのあった報告におけるエラー内容・利用ソフトウェア・確認応答^{※1}

報告 No.	エラーの種類	エラーの内容	利用 ソフト	確認応答 生成 ^{※2}	確認応答 コード ^{※3}	備 考
1	構文エラー	lang 属性値の”欠損	なし	×	—	再送・修復せず
2	構文エラー	lang 属性値の”欠損	なし	×	—	再送・修復せず
3	構文エラー	lang 属性値の”欠損	なし	×	—	再送・修復せず
4	構文エラー	SGML 構文エラー、他	なし	×	—	再送・修復せず
5	構文エラー	SGML 構文エラー、他	なし	×	—	再送・修復せず
6	構文エラー	SGML 構文エラー、他	なし	×	—	再送・修復せず
7	構文エラー	ルートタグ欠損、他	なし	×(○)	— (3)	再送・一部修復 ^{※4}
8	構文エラー	ルートタグ欠損、他	なし	×(○)	— (3)	再送・一部修復 ^{※4}
9	構文エラー	ルートタグ欠損、他	なし	×(○)	— (3)	再送・一部修復 ^{※4}
10	構文エラー	タグのスペルミス	B	○	3	タグ大文字
11	構文エラー	タグの出現順ミス	B	○	3	タグ大文字
12	データ記入エラー	文字数超過、値と単位の不一致	B	○	2	タグ大文字
13	データ記入エラー	文字数超過、値と単位の不一致	B	○	2	タグ大文字
14	データ記入エラー	文字数超過、値と単位の不一致	B	○	2	タグ大文字
15	データ記入エラー	文字数超過、値と単位の不一致	B	○	2	タグ大文字
16	データ記入エラー	値と単位の不一致	B	○	2	タグ大文字
17	データ記入エラー	値と単位の不一致	B	○	2	タグ大文字
18	データ記入エラー	文字数超過	B	○	2	タグ大文字
19	データ記入エラー	文字数超過、半角カナ	B	○	2	タグ大文字
20	データ記入エラー	文字数超過、半角カナ	B	○	2	タグ大文字
21	データ記入エラー	文字数超過、半角カナ	B	○	2	タグ大文字
22	データ記入エラー	<safetyreport lang=”jp”>	なし	○	2	<ichicsr lang=”en”>
23	データ記入エラー	<safetyreport lang=”jp”>	なし	○	2	<ichicsr lang=”en”>
24	データ記入エラー	<safetyreport lang=”jp”>	なし	○	2	<ichicsr lang=”en”>

※1 エラーのあった報告は8社24件で、上から3件ごとに各社の報告を表す。

※2 受信側システムにおける確認応答生成の可否を表す。

※3 確認応答メッセージにおける項目「A.1.6. 伝送確認応答コード」の値。

※4 初回は確認応答が生成されず、再送で一部のエラーが修復され、確認応答が生成された。

別添 6

③ 確認応答の生成と内容

表 4 にエラーのあった全報告 24 件について、確認応答生成の可否を示す。表 4 にはエラーの内容と入力用ソフトについても示している。確認応答が生成されたのは、24 件中の 15 件である(表 4 の No.10~No.24)。この中には構文エラーが 2 件、値に関するエラーが 13 件含まれる。M2 仕様書では確認応答のデータ項目と電子書式が定義されており、同表に示す「確認応答コード」とは M2 仕様書で定義される項目「A.1.6.伝送確認応答コード」の値で、その定義は以下のようになっている。

01 = すべての報告の読み込み完了

02 = ICSR エラー

03 = SGML 解析エラー

表 4 に示す確認応答が生成された 15 件の報告については、いずれも確認応答コードの値は正しく設定されていた。

2. 国内安全性報告電子仕様

① フィールド属性(日本語対応)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たが、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(フィールド)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。表 5 にその一部を示す。ここで「長さ」は文字数と利用可能な文字種を表し、記号 A は Alpha(英字)を、AN は英数字(Alphanumeric)を、N は数字(Numeric)をそれぞれ表し、たとえば 3N とある場合は数字 3 文字で記入し、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。M2 仕様書では文字として英数字と記号のみを想定しており、この場合は 1 文字に 1 バイト用いるため、記憶容量を表すフィールド長(バイト数)と文字数が一致している。

表 5 ICH M2 フィールド属性定義の一部

項目番号	表題	長さ	値
A.1.1	第一次情報源の国の識別	2A	ISO3166 の国コード
...
A.1.3a	伝送の日付-書式	3N	102 書式
A.1.3b	伝送の日付-値	8N	CCYYMMDD 形式
...
A.3.1.1	送信者の種類	1N	1=製薬企業, 2=規制当局, 3=医療専門家, 4=地域薬剤監視セクタ, ..., 6=その他
A.3.1.2	送信者の組織	60AN	
...

表 6 日本語利用に関わる属性定義の規則(案)

<p>【文字種】</p> <p>以下の 4 種類を区別する。国際的互換性を保つため A, AN, N のフィールドには全角文字を含むことはできない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・A-Alpha (文字) : 1 バイトコードの英字の大文字と小文字のみ使用可能。数字や特殊記号(., ^ など)は使用できない。2 バイト(全角)文字は使用できない。 ・AN-AlphaNumeric (英数字) : 1 バイトコードの英字、数字、特殊記号を使用できる。2 バイト(全角)文字は使用できない。 ・N-Numeric (数字) : 整数または浮動小数点表示に用いられる 1 バイトコードの 0~9, ., E, +, - の各文字のみ使用できる。2 バイト(全角)文字は使用できない。 ・J-Japanese (日本語) : 2 バイト(全角)文字を使用できる。1 バイト文字の英数字(AN)を含むこともできる。
<p>【フィールド長と文字数】</p> <p>フィールド長はバイト数で表す。文字数は以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・文字種 A, AN, N の場合、文字数はフィールド長に一致する。 ・文字種 J では、たとえばフィールド長が 120 バイトならば、すべての文字が 2 バイト文字の場合は最大 60 文字、すべての文字が 1 バイト文字の場合は最大 120 文字となり、文字数は 60~120 の範囲となる。
<p>【半角カタカナの禁止】</p> <p>1 バイト文字のカタカナは、いかなる場合も使用できない。</p>
<p>【その他特記事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・文字コードはシフト JIS とする。その他のコードを内部コードとして入力した場合は、作成したファイルの文字コードをシフト JIS に変換する。 ・ギリシャ文字は 2 バイトコード(全角)を用いる。 ・JIS 第 1、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。便宜、同様の内容を示す文字に置き換える。例えばギリシャ数字は V, X, I を組み合わせて記載する。

しかし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、漢字・平仮名は 1 文字に 2 バイトを要するが、カタカナ、英数字・記号では 1 バイトと 2 バイトのコード(全角と半角に対応)があることなどにより、文字数はバイト数と必ずしも一致しない。M2 仕様書では「日本語の場合はフィールド長は、この 2 倍とする」としているが、英数字しか用いない項目では全角文字の使用は許すのか、文字数の最大長は 2 倍となるのかなどが曖昧になっている。

そこで、国内向け(日本語対応)フィールド属性定義の規則を表 6 のように定義した(ただし案)。同規則に従った E2B の全項目に対する属性定義一覧(案)を資料 2 として本報告書に添付する。属

別添 6

性定義は、報告書の作成者は通常、意識する必要はなく、国内ソフトウェア企業における製品開発時や、製薬企業等の組織内におけるデータベース設計、応用ソフトウェア開発の際に必要なものである。

② 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。確認応答のデータ項目としては、安全性報告の送信者と受信者識別子、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、確認応答のためのDTDが定義されている。表7に確認応答の項目定義を示す(一部省略)。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。表7の「A.1.6 伝送確認応答コード」は受信したメッセージの構文上のエラーの有無を表し、構文上のエラーがなかった場合には個々の報告についてエラーの有無を「B.1.8 報告に対する確認応答コード」で返すこととなっている。

M2仕様書では下記の点について定義されていないが、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

また表4に示すように今回の実験では記入された値に関するエラーについては、いずれも確認応答が生成され、適切なエラー説明が示されていたが、構文エラーの場合はエラーの種類により確認応答が生成されなかった(No.1~No.9)。確認応答はいかなる場合にも返信されるべきものであり、この点も確認応答の仕様とすることとした。

D. 考察

1. 実験におけるエラーの問題

① 構文上のエラー

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。たとえば「A.3.1 送信者」は送信者の種類、送信者の組織、部署などの項目から成るが、送信者の種類は開始タグ<sendertype>と終了タグ</sendertype>の間に記入する。同様に各項目を各々のタグの間に記入した上で送信者に関する項目全体を<sender>と</sender>でくくって表す。E2Bデータ項目についてタグの名前や出現順、繰り返しの可否などを定めたものをICH ICSR DTDとよんでいる。

表4にはエラーのあった報告24件のエラー内容を示している。表に示す通り構文上のエラーとしてはタグの出現順の誤り、スペルミス、基本的SGML文法のエラー等がある。構文エラーは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い。構文エラーは送信者側で送付前に構文解析(パース)を行うことにより回避できるものである。今回の実験プロトコルでは構文解析にSPとよばれる無償のソフトウェアを利用することとしており、入力用ソフトウェアがなくともSPの利用は可能であった。構文解析の意味やSPの利用方法等を含め、具体的でわかり易い説明を実験プロトコルに加える必要があったと考えられる。

② 記入されたデータの値に関するエラー

記入された値に関するエラーでは、もっとも多かったのは「文字数超過」で4社8件であった。文字数を超過した項目はFAX番号、電話番号、安全性報告バージョン番号である。次に多かったのは「値と単位を組で記入する場合に、値は0、単位は空白」となっていた例で3社7件にみられた。その次は「半角カナの使用」で2社3件にあった。a) 文字数超過、b) 値と単位の不整合、c) 半角カナ使用、によるエラーは、いずれもソフトウェア製品Bを使用していた場合に生じていた。エラーa)とc)については、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。

表 7 確認応答メッセージ

項目	表 題	長さ	文字種	備考
M.1	ICSR メッセージヘッダ			
M.1.1	メッセージの種類	16	AN	“ichicsrack”
M.1.2	メッセージ書式バージョン	3	AN	DTD のバージョン
M.1.3	メッセージ書式リリース	3	AN	DTD バージョンのリリース番号
M.1.4	メッセージ番号	100	AN	確認応答の送信者(ICSR の受信者)が確認応答メッセージに割り当てる固有の追跡番号。
M.1.5	メッセージ送信者識別子	60	AN	確認応答の送信者(ICSR の受信者)を識別
M.1.6	メッセージ受信者識別子	60	AN	確認応答の受信者(ICSR の送信者)を識別
M.1.7a	メッセージ日付-書式	3	N	確認応答メッセージが開始された日付の書式“204”
M.1.7b	メッセージ日付-値	14	N	確認応答メッセージが開始された日付 CCYYMMDDHHMMSS 形式
A.1	メッセージ確認応答			受信した ICSR メッセージを特定するヘッダ
A.1.1	ICSR メッセージ番号	100	AN	ICSR の送信者が ICSR メッセージに割り当てた固有の追跡番号
A.1.2	組織内メッセージ番号	100	AN	ICSR 受信者が ICSR メッセージに割り当てる値
A.1.3	ICSR メッセージ送信者識別子	120	J	ICSR メッセージの送信者を識別
A.1.4	ICSR メッセージ受信者識別子	120	J	ICSR メッセージの受信者を識別
A.1.5a	ICSR メッセージ日付-書式	3	N	ICH ICSR メッセージが開始された日付の書式 “204” 固定値
A.1.5b	ICSR メッセージ日付-値	14	N	ICH ICSR メッセージが開始され日付 CCYYMMDDHHMMSS 形式
A.1.6	伝送確認応答コード	2	AN	次の値のいずれか一つを記入 01=すべての報告がデータベースに読み込まれた。 02=読み込まれなかった報告がある。「B」参照。 03=SGML 解析エラー。データは抽出されなかった。
A.1.7	解析エラーメッセージ	500	J	解析中に検出された SGML エラーの種類を簡単に記述する。 項目 A.1.6 の値が 03 の場合に記入。
B.1	報告確認応答			個々の安全性報告に対するヘッダ。報告ごとに反復記載する。 セクション B は A.1.6 の値が 02 である場合に記入。
B.1.1	安全性報告識別子	100	AN	各報告を識別するために送信者が割り当てる番号 (ICSR A.1.0.1)
B.1.2	安全性報告バージョン番号	2	AN	ICSR のバージョンを区別するため送信者が割り当てる番号。
B.1.3	組織内報告番号	100	AN	組織内症例識別番号
B.1.4	規制当局症例報告番号	100	AN	当局症例報告番号(ICSR A.1.10.1)
B.1.5	その他の送信者による症例報告番号	100	AN	企業が割り当てる固有の識別子(ICSR A.1.10.2)
B.1.7a	最新情報入手日-書式	3	N	当該症例の最新情報の日付の書式
B.1.7b	最新情報入手日-値	8	N	当該症例の最新情報の日付を記録
B.1.8	報告確認応答コード	2	N	データベースへの読み込みの成否を示す次のいずれか 01=報告の読み込みは成功 02=報告の読み込みは失敗
B.1.9	エラーメッセージ又は意見	500	J	エラーメッセージを簡単に記述。エラーを完全に示す必要はない。最低限データベース読み込み時に最初に遭遇したエラーは説明。

注意：太線の枠で示す B ブロックは、報告ごとに繰り返す

別添 6

③ 入力支援ソフトウェア

表4に示すように、エラーのあった8社のうち、4社はソフトウェア製品Bを利用し、残り4社はソフトウェアを利用していなかった。前者についてはソフトウェア製品の規格を定め、開発時にはソフトウェア製品の規格を定め、開発時に、これに準拠することでエラーはなくすることができると考えられる。後者については製品を利用しなかった理由として、市販のソフトウェアが限定されていること、高額であることなどが考えられる。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. ユニーク ID の問題

安全性報告については国際的にユニーク識別子(unique ID)に関する議論がある。E2B/M2仕様における安全性報告の識別子としては、「A.1.0.1 安全性報告識別子」、「A.1.10.1 規制当局の症例報告番号」、「A.1.10.2 その他の送信者の症例報告番号」がある。基本的には、安全性報告の転送、続報の提出、海外で得られた報告を国内企業から当局に報告する場合など、様々な場面を想定した場合に、現在の仕様で安全性報告のユニークな識別が可能であるのか、問題があるとすれば、どのような解決策があり得るのか等の議論である。さらに「安全性報告バージョン番号」という項目がE2B/M2仕様として定義されておらず、続報という概念についても共通定義が必ずしもあるわけではないこと、また同一症例で被疑薬が2つ以上ある場合の取り決めが明確になされていないこと等、多様で複雑な要因が関わって、ユニーク識別子の問題は煩雑を極めたものとなっている。

一般に識別子とは、人、国、会社、病院など、特定の対象として識別が可能で、識別することに意味のある対象を区別するものと考えられる。たとえば患者識別子は生涯を通して、その患者個人をユニークに識別しうる必要性からきているものである。これに対し個別症例安全性報告について

は識別しようとしている対象が、必ずしも自明ではないことから様々な問題が生じていると考えられる。個別症例安全性報告は、およそのところ「ある妥当な期間内」に「特定の患者」の「特定の症状・病状」に対して、「(単一または複数の)薬剤投与」を行った結果と疑われる「(単一または複数の)副作用・有害事象」が観察された場合に形成される概念と考えられるが、「症例」と「報告」という異なる概念が混在している。ユニーク識別の議論には、「同一の個別症例安全性報告(ICSR)」という概念を医薬品安全性情報の管理・利用の立場から定義することが先決であると考えられる。

次年度の研究計画では医療機関を含む安全性報告の電子伝達の方式について検討することとしている。安全性報告の識別子の問題は医療機関を含む安全性報告の伝達システムにおいては、さらに重要な課題の一つとなると考えられる。

3. 国際的互換性

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。電子的伝送のセキュリティに関わる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)」がある。同勧告ではEDIソフトウェアの利用と、ソフトウェアが満たすべきセキュリティ要件が示されている。証明書に関しては「X.509証明書標準に準拠」としているが、その内容や認証局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、情報技術は変化・進展し、既に同勧告で言及されているソフトウェアTemplarは国内ではサポートされていない等、同勧告の見直しの時期に至っている。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な仕様の詳細は明らかではない。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り、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検討する必要がある。

いかに標準を規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。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、国際交換実験等、国際共同研究を実施する予定である。

E. 結論

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

別添 6

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する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M. Okada and S. Kaihara: eBusiness in Regulatory Pharmaceuticals in Japan, *Pharmaceuticals, Policy and Law*, Vol.4, 37-47, 2001.
- 2) 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.

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	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	193 巻 13 号	770-771	2001
岡田美保子	eBusiness in Regulatory Pharmaceuticals in Japan	Pharmaceuticals, Policy and Law	Vol.4	37-47	2001

資料 1

平成 13 年度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」報告書添付資料

ICH E2B/M2 個別症例安全性報告 解説書

平成 14 年 3 月

医薬品安全性報告の国際標準として、ICH E2B 専門家作業部会により個別症例安全性報告(Individual Case Safety Report: ICSR)データ要素定義ガイドラインが合意され(1997 年 7 月ステップ 4)、さらにその電子的標準仕様が M2 専門家作業部会により開発された(1999 年 10 月ステップ 4 相当)。以下では、これを E2B ガイドライン、M2 仕様書とそれぞれよぶ。その後 E2B ガイドライン、M2 仕様書は改訂を経て、現在、以下が最終文書として合意されている。

1. ICH E2B STEP FOUR DOCUMENT Ver4.4.1, Final Version 5 February 2001
2. ICH M2 Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Message Specification (ICH ICSR DTD Version 2.1), Final Version 2.3 Document Revision February 1, 2001

また E2B ガイドライン、M2 仕様書の和訳は、それぞれ以下の通知文書の別添 1、別添 2 に示されている。

- 医薬安発第 39 号・医薬審安発第 334 号(平成 13 年 3 月 30 日)
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
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」
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」

E2B ガイドラインにはデータ項目の定義が曖昧な点があり、具体的な記入方法が明らかでない場合や、また人によって解釈に違いが生じる可能性がある。本解説書は、これを補うことを目的として作成した。本解説書は E2B ガイドラインを基本として、個々のデータ項目について説明を加えている。報告書作成担当者にとって有用と思われる場合は、M2 仕様もしくはコンピュータ入力上の留意事項などもあわせて説明している。M2 仕様書の詳細については上記通知文書の別添 2 を参照されたい。個々のデータ項目の説明中に示す【記入】、【E2B】、【M2】、【補足】の欄の意味は、それぞれ以下の通りである。

- 【E2B】 E2B ガイドライン原文に記載されている事項
- 【M2】 M2 仕様書に記載されている事項
- 【補足】 E2B ガイドラインに示される事項に対する補足説明もしくは推奨(案)
- 【記入】 M2 仕様書を基本とする日本語対応データ表記上の仕様(案)

E2B ガイドライン原文にはなく、曖昧さをなくすために加えた説明はすべて【補足】の項に示す。【補足】の項に示す内容は平成 13 年度に実施した安全性報告の作成と伝達に関する実験の結果に基づくものである。これについては、平成 14 年度に予定されている研究の結果を踏まえて改訂をはかる予定である。

本解説書は、平成 13 年度厚生科学研究費補助金医薬安全総合研究事業・研究課題「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」の一環として、日本製薬工業協会の協力の下に作成した。

データの作成にあたっての一般的事項

M2 仕様書では各データ項目について、データを作成する場合の規則を定めている。以下、日本語を記入する場合の規則を含めて一般的事項について説明する。

1. 文字種

使用できる文字の種類は以下の A, AN, N, J のいずれかである。(解説書の各データ項目の【記入】欄には、「文字種」として A, AN, N, J のいずれかを示している。)

- 1) A (Alpha: 英字型): 半角の英字(大文字と小文字)のみ使用できる。数字や ., ^ などの特殊記号は使用できない。全角文字は使用できない。
- 2) AN (AlphaNumeric: 英数字型): 半角の英字、数字、特殊記号を使用できる。全角文字は使用できない。
- 3) N (Numeric: 数字型): 整数または浮動小数点表示に用いられる 0~9, ., E, +, - の各文字のみ使用できる。全角文字は使用できない。
- 4) J (Japanese: 日本語型): 漢字、ひらがな、カタカナ、英数字、特殊記号を含む全角文字を使用できる。また半角の英数字(AN)も使用できる。

【特記事項】

- ・ 半角カタカナは、いかなる場合も使用できない。
- ・ 文字コードはシフト JIS とする。その他のコードを内部コードとして入力した場合は、作成したファイルの文字コードをシフト JIS に変換する。
- ・ ギリシャ文字は全角を用いる。
- ・ JIS 第 1 水準、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。適宜、同様の内容を示す文字に置き換える。例えばギリシャ数字は V, X, I を組み合わせて記載する。

2. 文字数

解説書の各データ項目の【記入】欄には、「文字数」として記入可能な最大文字数(または記入すべき文字数)を示している。日本語(全角)文字を記入できる項目の場合、たとえば文字数 120 とある場合は、すべての文字が全角の場合は最大 60 文字、すべての文字が半角の場合は最大 120 文字であることを表す。(注. 全角文字、半角文字とは、正確には 2 バイトコードの文字、1 バイトコードの文字の意味であるが、これを全角、半角とよぶことにする。)

3. 記入する値

各項目に記入する値には自由テキストの他に、以下のような種類がある。解説書の各項目の【記入】欄には、記入する値に何らかの指定がある場合は、これを「値」のところで説明している。

- 1) 特定の値を常に記入する場合
たとえば「M1.1.1 メッセージの種類」には、常に ichicsr と記入する。
- 2) 選択肢から選んで該当する番号を記入する場合
たとえば「A.3.1.1 送信者の種類」では、「1=製薬企業, 2=規制当局, 3=医療専門家, …, 6=その他」の選択肢の中から、該当する項目を選んで、番号を記入する。
- 3) 日付や期間を記入する場合
日付は「書式と値」を対で記入する。たとえば「A.1.3 本伝送の日付」の場合、「A.1.3a 日付の書式」と、「A.1.3b 日付の値」に記入する。A.1.3a の書式としては「102」と記入する。書式 102 とは CCYYMMDD 書式(西暦・年・月・日を各 2 桁)を表し、日付が 2001 年 12 月 10 日ならば A.1.3b に「20011210」と記入する。データ項目によっては複数の書式から選択する場合がある。期間の場合も同様に書式と値で記録する。書式と値を対で記入する項目では、一方だけ記入して他方を空白とすることはできない。
- 4) 国際規格のコードを用いる場合
国名には ISO3166 規格で定義された 2 桁のコードを用いる。(たとえば日本を表すコードは jp)

4. SGML 形式での入力

(1) 開始タグと終了タグ

安全性報告(ICSR)を入力する場合は、開始タグと終了タグとよばれるマークの間にデータをはさんで記入する。たとえば送信日は、日付が2002年1月20日ならば<transmissiondate>20020120</transmissiondate>のように記入する。ここで<transmissiondate>は開始タグ、</transmissiondate>は終了タグとよばれる(終了タグは開始タグの<の直後にスラッシュ/を入れたもの)。タグは幾つかの項目をグループ化する場合にも用いられ、たとえば「A.3.1 送信者」は報告者の種類、報告者の組織、部署などの小項目から成るが、これらの項目ブロックは全体を<sender>と</sender>でくくって

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

のように表す。1件のICSRは先頭に開始タグ<safetyreport>を最後に</safetyreport>を置く。

解説書の各データ項目の【記入】欄には、その項目に対応するタグを示している。たとえば「A.1.1 第一次情報源の国の識別」には、以下のように説明されている。

【記入】文字種:A 文字数:2 タグ:primarysourcecountry 値:ISO3166コード

ここで、項目「A.1.1」は英字2文字で、ISO3166コードを用いて記入することを指定している。本項目に対応するタグは開始タグが<primarysourcecountry>、終了タグが</primarysourcecountry>である。国が日本であるならば国コードはjpなので、<primarysourcecountry>jp</primarysourcecountry>のように記入する。

(2) メッセージヘッダ

ICSRを伝送する場合は、先頭に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)を付加することとなっている。解説書の最初の部分に、このメッセージヘッダのデータ項目を説明している。1回の伝送で、2件以上の安全性報告を記入することもできる。ヘッダ情報と1件ないし2件以上の安全性報告をまとめたものをICSRメッセージとよんでいる。ICSRメッセージ全体は、およそ以下のような形になる。

```
<ichicsr lang="ja">
  <ichicsrmessageheader>
  .....
  </ichicsrmessageheader>
  <safetyreport>
  .....
  </safetyreport>
</ichicsr lang="ja">
```

データの中に日本語を記入する場合は、この例に示すように先頭のタグの中にlang="ja"と書く。

(3) 値が不明の場合

調査中等で該当データを入力していないなどの理由により、データが不明の項目については空白とする。ただし値の選択肢として「不明」もしくは、それに類するコードがある場合は、そのコードを記入する。空白とした項目については、その項目に対応するタグも記載不要である。