

験者に確実に伝達し、被験者の治験参加継続についての意思を再確認することである。

しかし、依頼者とそれをサポートするCROは、“霞ヶ関”方向に顔が向きがちである。その理由は、薬事法とGCP違反を避けることに関心が集中していることと、依頼者には被験者の顔が見えていないことにあると思われる。このため、安全性情報を「何のために医療機関に伝達するのか?」という本来の理由が依頼者に十分認識されていないように感じられる。立場の違いは認識の違いとなる。しかし、頻回に医療機関を訪問するCRA (Clinical Research Associate) は、企業の中で最も被験者に近い立場にいると思われる。この点は非常に重要であり、被験者の安全確保のために医療機関側のスタッフと協力できると期待している。

2. 治験依頼者から治験実施医療機関に報告される有害事象情報

被験者の治験への継続参加の意思決定に影響を与えると認める情報を入手した場合は、その情報を依頼者は医療機関にすぐに提供する必要がある。そして、医療機関は関係する被験者に対して、その情報をすぐに伝達する必要がある。また、説明文書を改訂する必要がある場合は、治験責任医師（以下、責任医師）の同意を得たうえで速やか

に改訂し（省令GCP第20条3）、医療機関の長に報告し、治験の参加継続についての被験者に意思を再確認する必要がある（省令GCP第54条）。

依頼者から提供される治験薬の有害事象に関する情報の管理は、医療機関において様々な手続きを要する。これは新GCPに基づいた治験実施に不可欠の業務であるが、提供される情報量が多いこと、また、報告される有害事象のうち治験との因果関係が不明の症例に対して、その判断を実施医療機関に任せるケースも少なくなく、責任医師だけでなく、治験事務局、治験審査委員会（以下、IRB）事務局業務においても大きな負担となっている^{2,3)}。

2-1. 金沢大学医学部附属病院に報告された有害事象情報の分類

依頼者から医療機関に報告される有害事象報告数は、過去7年間で急増している。金沢大学医学部附属病院（以下、本院）においては、IRBで審査した有害事象症例は、1997年の約600症例から2003年の約6800症例と10倍以上に増加している。特に、2001年後半からの増加が著しい。2004年もこの増加傾向は変わらず、最終的には8500症例を超えるかと予測している（Fig. 1）。また、治験薬により報告症例数に大きな差が認められている。2004年7月開催のIRBでの審査対象約1100症例の

有害事象情報を治験薬ごとに分類すると、2治験薬で全体の約50%を占めている。この2剤はともに国内と海外で市販されている薬剤である。試験薬剤の作用特性により差はあるが、市販薬剤の治験や市販後臨床試験を実施する場合に、依頼者から報告される有害事象情報量は急増する可能性が高い。

2-2. 有害事象情報管理の工夫

情報管理において、コンピュータの利用は効果

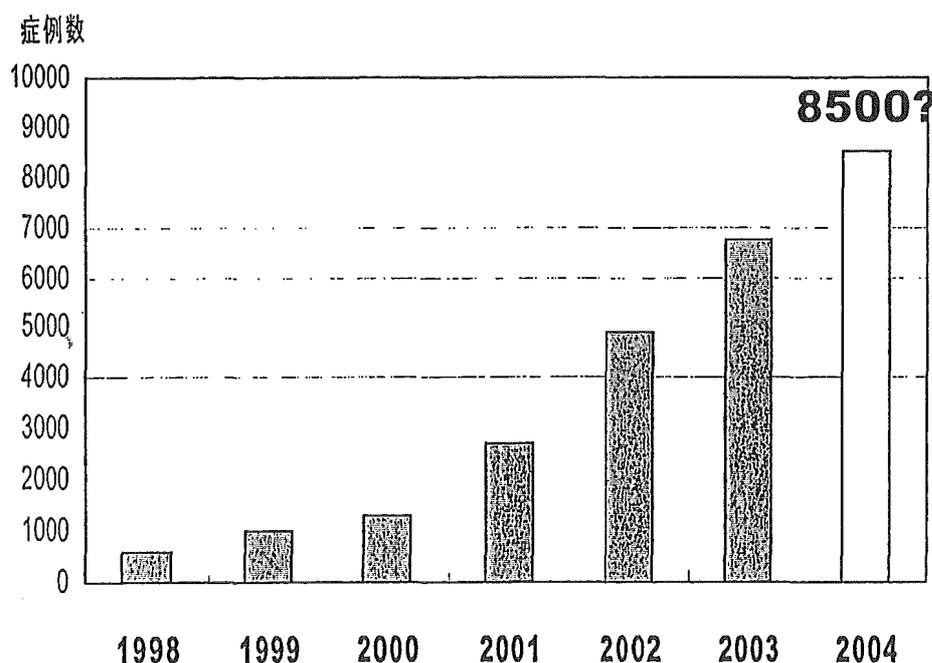


Fig. 1 IRB審査対象の依頼者から報告された重篤な有害事象症例数の推移

的である。本院では、依頼者から提供される有害事象情報のデータベース化を1997年4月より試みている。治験依頼者に対して、電子データ提出への協力要請を続けた結果、全ての依頼者から有害事象情報を表計算ソフトMS-Excel（マイクロソフト社）データにより提出されることになり、データベース入力のための作業時間が軽減した。データベース化により、治験薬あるいはデータ項目単位の検索が容易になり、

情報内容の概要が容易に一覧できるようになったことやIRBの審議資料が短時間で作成できるようになったなど、効率的な情報管理が可能になった。また、責任医師からの有害事象に関する問い合わせ（報告時期の確認、因果関係の評価など）や被験者からの情報要求にも迅速に対応できるようになった^{4, 5)}。

2-3. 有害事象情報の分類化の試み

有害事象情報を分類することは、情報を評価するために効果的である。本院では、1999年9月より、治験依頼者から報告された有害事象を、①新規性（未知・既知）、②重篤性、③因果関係の有無（報告医師の判断）の3点から分類している。このうち、有害事象が「未知」+「重篤」+「因果関係が明らかなもの」と「因果関係が否定できないもの」については、本院における治験実施の継続と被験者の治験参加継続の意思決定に大きな影響を及ぼすとの判断から、専用紙（評価報告書）による責任医師に詳細な情報評価を求めている（Fig. 2）。責任医師に求める評価は、①被験者の意思への影響度、②説明と再同意の必要性（説明文書の改訂、追加文書での説明、口頭での説明の説明不要の4段階評価）、③治験継続の是非（継続、中断、中止の3段階評価）、④判断理由の4項目である。このうち、①被験者の意思への影響度、②説明と再同意の必要性、③治験継続の是非の

整理番号		治験薬名	
研究課題			
報告された有害事象			
責任医師の評価		責任医師の判断理由（必須）	
1. 同意に関連する新情報 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ			
2. 説明と再同意取得の必要性 <input type="checkbox"/> 口頭説明が必要 <input type="checkbox"/> 追加文書での説明が必要 <input type="checkbox"/> 説明文書の改訂が必要 <input type="checkbox"/> 説明不要			
3. 治験実施に対する評価 <input type="checkbox"/> 治験継続 <input type="checkbox"/> 治験中断 <input type="checkbox"/> 治験中止 <input type="checkbox"/> その他			
		CRCのサポート： <input type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要	

Fig. 2 有害事象に対する責任医師の評価報告書

3項目に対する責任医師の評価結果は全てデータベース項目として、データ入力を行っている。

②説明と再同意の必要性において、「口頭説明」と評価した場合は、後日のトラブル防止のために説明の事実をカルテに記録することを求めている。また、「説明不要」と判断する理由として、責任医師は主に「判断するには情報不足」、「既知の事象と同じものと判断可能」、「プロトコルにおける被験者の選択基準以外での発現事象」をあげている。「説明文書改訂」の場合は、被験者に十分な情報提供を行い、改めて被験者の意思を確認（再確認）している。CRCは、責任医師の依頼を受けて、再同意取得時のサポートを行っている。本院IRBにおける有害事象情報の審査は、蓄積している有害事象データベースから、①新規性（未知・既知）、②重篤性、③因果関係の有無の3点をキーとして分類抽出して作成した一覧表と責任医師の評価報告書に基づいて行っている（Fig. 3）。この方法により、毎月25cmもの厚さとなる有害事象報告の審議は短時間で効率的に行われている。

3. 治験依頼者から治験実施医療機関への有害事象情報伝達の標準化

全国的な情報管理の効率化のためには、情報提供方法の標準化が必要である。本院では、1997年からMS-Excelによるデータ管理を行ってきたが、

依頼者のデータ入力の負担を考慮して全国標準化を目標に、2000年から日本製薬工業協会臨床評価委員会の臨床評価部会及びPMS部会との共同で、依頼者と医療機関の双方が合意できる標準的な情報提供項目と提供方法についての検討を開始した。この結果、2002年12月に、双方が合意できるモデルを提示することができた^{6, 7)}。

3-1. 有害事象情報の電子的伝達のための入力方法のルール化

依頼者から医療機関に報告する標準情報項目については、1997年から試みてきた本院の情報管理経験とICH-E2B/M2での検討内容に基づいて決定した。検討の過程で依頼者と医療機関の立場の違いから必要と考える項目の相違が生じたが、各々の個別部分を共存させる形で合意を図った。全ての情報は、最も一般的に利用されている表計算ソフトMS-Excel形式で作成することにし、セキュリティ保持のために当面は繁用電子媒体(FD, CD-R)を用いて伝達することにした。セキュリティ問題への心配が解消されれば、将来的にはインターネットの利用も考慮する必要がある。

また、2001年後半から依頼者から提供される情

報量が増加してきたことから、電子データの入力様式の問題点(用語の不統一、半角・全角の不統一など)が表面化してきた。そこで、データベース化における情報入力方法に関して本院で経験した問題点を調査し、その結果を参考に製薬協担部会との意見交換を行い、2ヵ月かけて電子データ入力のためのルールを作成した⁸⁾。また、データベース管理用システムとして、MS-Accessを用いた有害事象情報管理ツール“YOU”を作成した。

3-2. 運用試験による評価

2003年9月1日から新しい情報項目と入力ルールに従った有害事象情報の報告への協力を依頼者に求め、10月31日までの間に本院に報告された全有害事象情報について、標準項目と入力ルールの遵守度を評価するための運用試験を行った。運用試験で検出された問題点として、入力ルールで定められていない用語使用や数字入力項目への文字入力などの入力ルール違反が全体の94%、また、厚生労働省への報告文書とDB化のデータとの相違による入力エラーが4%認められた。そこで、入力エラー内容を分析しながら入力ルール中の誤解を受けやすい記述を随時改訂し、メーリング・

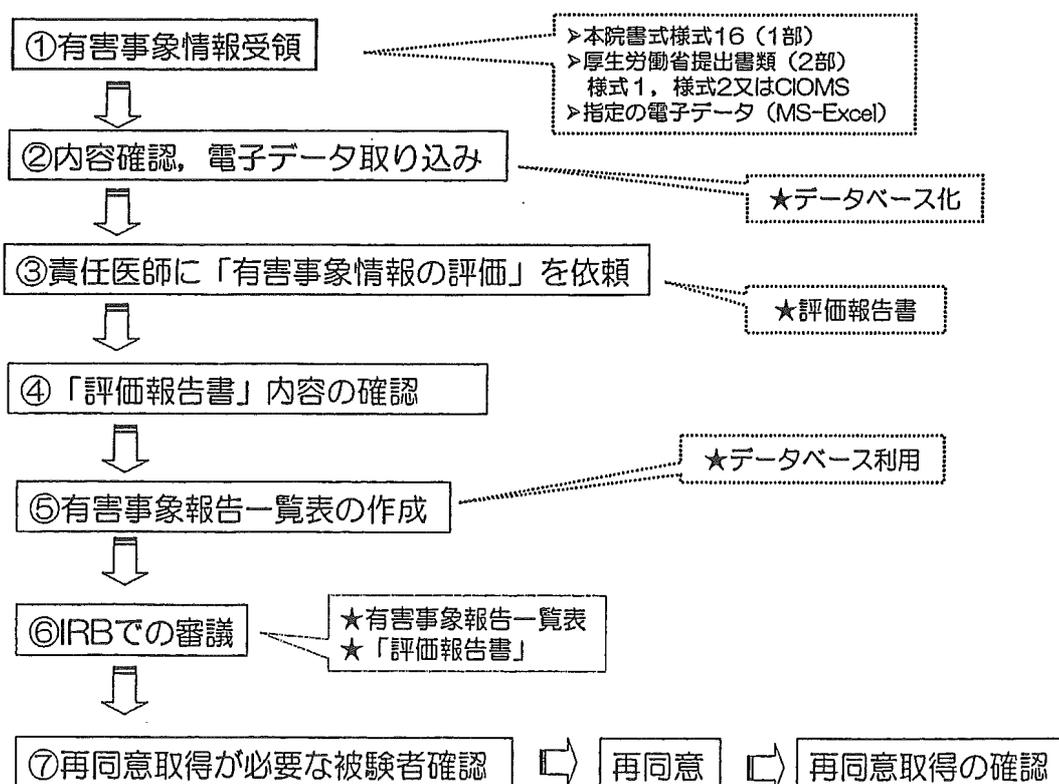


Fig. 3 医療機関内における有害事象情報の評価 (金沢大学医学部附属病院)

リストを利用して運用試験への協力依頼者の本院担当者に一斉に配信すると同時に、それぞれの依頼者に対しては個々の入力ルール違反を指摘し改善を求めた。この結果、運用試験の終了時には、入力エラーがほとんど認められなくなった。

2ヵ月間の運用試験終了後、本院において、運用試験協力依頼者との意見交換会を設けた（2003年11月20日）。そこで、運用試験の結果報告を行い、今回の運用試験に対する依頼者側からの意見と要望を聴取した。依頼者側からの主な意見は、2003年10月27日から適用された「副作用情報の電子的報告」様式との整合性（症例単位か事象単位）と入力の二重手間（厚生労働省と医療機関への2回のデータ入力）の解消であった⁸⁾。

4. 現在行っている取り組み

4-1. 有害事象情報の電子的伝達の効率化

運用試験協力依頼者との意見交換会で指摘された「報告単位」と「入力の二重手間」という2つの問題点を解決するため、2004年2月より日本製薬工業協会臨床評価委員会ESMI（Electronic Standard for Medical Information）研究会と共同で検討を開始した。まず、依頼者から厚生労働省に報告するSGMLデータ項目と本院作成の標準情報項目を比較し、その結果、全項目がSGMLデータに含まれていることを再確認した。報告単位については、効率的なデータベース化のためには「事象単位」での入力が必要であるとの認識で一致し、複数事例が報告されている場合に「患者（あるいは被験者）」がデータ上で同定可能とする技術的解決を行うことで合意した。続いて、データ入力の二重手間を解消するために、SGML形式データから医療機関に報告するデータ（MS-Access）への変換ツール開発を進めることで合意し、現在、作業を進めている。

4-2. 医療機関における情報収集体制の強化と因果関係判定方法の確立

依頼者から医療機関に報告される有害事象のうち「因果関係不明」症例は全体の約50%と高く、その臨床的重要性（あるいは、臨床的意義）を評価しなければならない医療機関側の負担と責任は大きい。特に、市販後の発生症例において、情報不足のために十分な評価ができないものが多い。

有害事象情報は被験者の安全性に大きく関わる問題であり、これを軽視することは医療不信の原因となり、医療訴訟の誘因となる可能性もある。

「因果関係不明」症例が多い理由は有害事象発生時における情報収集不足であり、問題解決のためには、因果関係評価に必要な情報を漏らすことなく医療機関から報告する必要がある。特に、治験においては、通常の診療と異なって医療スタッフによる密度の濃いケアが行われているので、詳細な情報収集が容易な環境であると思われる。効率的な情報収集のために必要なのは因果関係評価に必要な情報を漏れなく収集するための標準的報告用紙であり、現在、その様式（案）を作成中である。そして、本様式（案）が受け入れられれば、被験者の一番近い位置にいるCRCに活用してもらうことで、有害事象の検出と記録における標準化が進むものと期待できる。

また、一般的に、因果関係の判定は時間的な関連性を基本に行われているが、その判定基準と判定体制は依頼者間で差が認められる。問題解決のためには、因果関係判定を行うために必要な情報を収集するシステムを確立するだけでなく、標準的な判定基準を設定することによって因果関係判定の精度を高める必要がある。

5. 今後、解決しなければならない課題

5-1. 英語資料への対応

2000年11月20日に厚生省医薬安全局（当時）から出された通知「治験薬に係る副作用・感染症症例報告の取り扱いについて（医薬審第1249号）」において、MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）/ J 収載の副作用用語が使用できるようになったこと、外国での既承認医薬品で発生した副作用情報の医療機関への報告については、CIOMS（Council for International Organizations of Medical Sciences: 国際医科学団体協議会）報告様式やMedWatch報告様式（アメリカ合衆国食品医薬品庁）など英語記載の資料添付があれば様式2は不要になったことが記載されている。実際、様式2への記載が英文のものが認められている。世界規模で実施されている治験においては、この傾向は一層進むことが予測される。これに対応するために、また、世界規模で情報を共有化するために、日本においても有害事象の英

語記述について検討する必要がある。

5-2. 医療機関から依頼者への情報の電子的伝達

今後、医療機関から依頼者への情報伝達の電子化についても、検討される機会が多くなることが予測される。FDAにおいては、臨床試験データや患者の安全性情報の伝達プロトコルとしてHL7 (Health Level Seven) の使用を進めており、ICHでの合意が得られれば、日本においても、症例報告書や有害事象 (安全性情報) の伝達が共通プロトコルに基づいて行われる可能性が高い。

日本製薬工業協会ESMI研究会において、すでに症例報告書の電子的伝達について検討を開始しているが、これとは別にUSAに本拠地を置くCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium, 日本支部も2003年1月に発足) という組織も、FDAの要請を受けて、DIA (Drug Information Association) と連携して臨床データの電子的交換の標準化を進めている。この動きは今後加速することが予測され、医療機関から依頼者への治験 (と臨床試験) データの電子伝達についての世界の動きに注目する必要があると思われる。

おわりに

現段階では、医療機関側は依頼者から報告される有害事象情報への対応に追われているが、治験における有害事象情報伝達のプロセスにおいて最も基本となるのは、被験者において観察された有害事象に関する詳細情報を医療機関から依頼者に詳細かつ正確に伝達することである。つまり、依頼者が有害事象情報の蓄積と医療機関への情報伝達に情報技術を活用して効率化を進めても、良質な情報を医療機関が報告しない限り、情報を伝達する意味も乏しく、かえって医療機関と被験者を

混乱させるだけである。治験薬投与との因果関係評価を行うために必要な情報項目と報告に使用する用語を標準化するなど、検出段階での有害事象情報の収集システム構築が必要である。このために、情報技術の活用は必須である。

必要な情報とは、被験者の安全性評価を行ううえで根拠となるもの、そして、治験実施の継続に対する判断を行ううえで根拠となるものである。被験者に最も近い位置にいるCRCには、有害事象発生後の対応だけでなく、担当している被験者で検出された有害事象の検出段階における詳細な情報収集と記録において果たすべき役割が期待されている。

参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ18. 治験参加者を対象とした意識調査. 2004年5月 (http://www.jpma.or.jp/opir/research/paper_18.pdf)
- 2) 古川裕之ほか. 臨床試験における有害事象報告の問題点の分析. 臨床薬理32(6): 287-294, 2001
- 3) 古川裕之ほか. 治験依頼者における有害事象の管理体制についての調査研究. 臨床薬理33(6): 281-286, 2002
- 4) 古川裕之. 治験中に報告される有害事象の取り扱い: 治験センターの立場から. 臨床医薬19(3): 228-234, 2003
- 5) 古川裕之. CRC養成講座シリーズ4. 有害事象と補償. 臨床薬理34(4): 201-204, 2003
- 6) 古川裕之ほか. 臨床試験における有害事象情報の効率的な提供システムの構築. 臨床薬理34(1): 7-12, 2003
- 7) 西 利道ほか. 医療機関への安全性伝達モデルについて. 臨床薬理 35(1): 19-28, 2004
- 8) 横井祐子ほか. 有害事象情報の有効利用を目指した情報評価・管理システムの構築. 臨床薬理, 35(1): 78S, 2004

平成17年度・国公立大学病院薬剤部職員研修

治験・市販後の安全対策

—治験における安全性情報伝達における問題点解決への挑戦—

金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター
古川 裕之

はじめに

1997年4月に、新薬開発のための臨床試験（以下、治験）を倫理的かつ科学的に実施するための新しい基準GCP（Good Clinical Practice）が施行され、新しい基準での治験実施経験もすでに8年となった。新GCP（以下、J-GCP'97）施行直後から新しい基準での治験に取り組んできた施設においては、実施体制も安定状態に入り、科学的で倫理的な治験が順調に進行している。

2003年に全国3地域（神奈川、金沢、大分）の3大学病院を中心とした合計320人の被験者を対象に、治験に関する意識調査が実施された（回答者は283名）。その結果によると、被験者が治験に参加した理由として、回答者の約90%が「自分の病気が良くなることへの期待」をあげている。一方、治験への参加を決めるうえで心配なこととして、全体の47%が「有害反応（いわゆる副作用）」をあげている¹⁾。

治験への参加を決めるうえで被験者の意思に大きな影響を与える因子は、治験に参加することで得られる利益と治験に参加することで受ける不利益のバランスであると思われる。被験者にとっては、治験で得られる利益として新しい治療やていねいな医療サービスが受けられることがあげられ、また、治験で受ける不利益として安全性が確立していないこと（未知の有害事象発現による健康被害）と制約の多さ（通院・検査回数増加、日記記載など）があげられる。医療機関にとっても、製薬企業から依頼された治験の必要性和被験者の安全性と負担のバランスを考慮して、治験実施の可否を判断する。つまり、被験者と医療機関の双方にとって、安全性に関する情報は非常に重要なものであると言える。

1. 何のために安全性情報を医療機関に伝達するのか？

「来週の金曜日に、責任医師とお会いする約束がありますので、その前後に安全性情報もお届けしたいのですが、金曜日のご都合はいかがでしょうか？」このような、問い合わせを時々依頼者の方から受けることがある。そのような問い合わせを受けた時、「1週間以上後での報告でも良いような重要な安全性情報って、どのようなものですか？」と、受話器の向こうの本院担当のCRA（Clinical Research Associate：モニタリング担当者）にイジワルに質問することにしている。

被験者と直接に顔を合わせる治験実施医療機関（以下、医療機関）にとっては、治験依頼者である製薬企業（以下、依頼者）から安全性に関する情報の報告を受けるだけでなく、それらが被験者の安全に影響を与える心配がある情報かどうか、また、被験者の意思に影響を与える可能性がある情報かどうかについて評価しなければならない。そして、伝達する必要があると判断された情報は、被験者へ確実に伝達し、被験者の安全の確認を行うとともに、治験参加に対する被験者の意思の再確認を行う必要がある。

しかし、治験者とそれをサポートするCRO（Contract Research Organization：開発業務受託機関）では被験者と直接に接する機会がないことから「被験者の存在」に対する意識が乏しく、被験者の安全確保というより、薬事法とGCP違反を避けることに関心が集中しているように思われる。このため、安全性情報を「何のために医療機関に伝達するのか？」という本来の理由が依頼者に十分認識されていないように感じられる。これは立場の違いによる認識の差である。安全性情報の伝

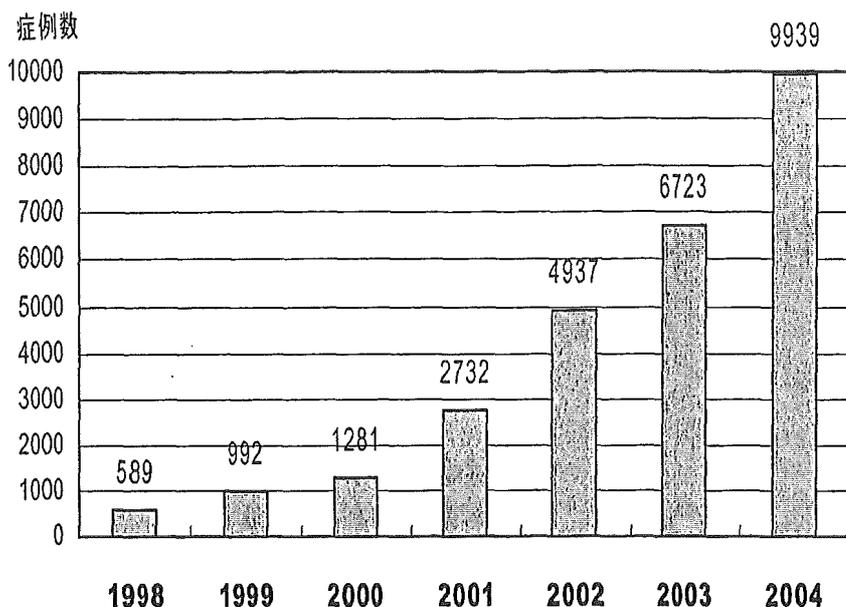


図1 IRB審査対象の依頼者から報告された重篤な有害事象症例数の推移

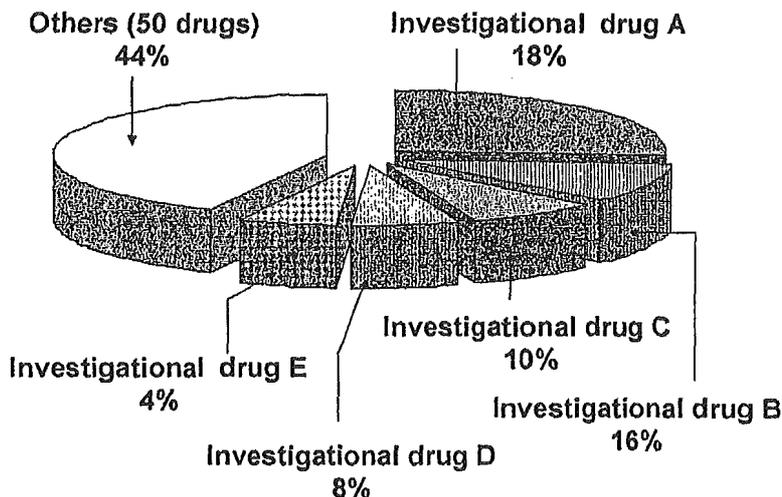


図2 治験薬毎の安全性情報報告数の割合 (2003年9月～2004年8月)

医療機関の長に報告し、治験の参加継続についての被験者に意思を再確認する必要がある(省令GCP第54条)。

依頼者から提供される治験薬の有害事象に関する情報の管理は、医療機関において様々な手続きを要する。これは新GCPに基づいた治験実施に不可欠の業務であるが、提供される情報量が多いこと、また、報告される有害事象のうち治験との因果関係が不明の症例に対して、その判断を実施医療機関に任せるケースも少なくなく、責任医師だけでなく、治験事務局、治験審査委員会(以下、IRB)事務局業務においても大きな負担となっている^{2),3)}。

依頼者は、治験の継続の適否又は治験実施計画書の変更について審議するための「効果安全性委員会」を設置することが義務付けられており(省

達においても、依頼者側と医療機関側の間で認識の違いが認められる。

2. 治験依頼者から治験実施医療機関への報告

依頼者は被験者の治験への継続参加の意思決定に影響を与えると認める情報を入手した場合は、その情報を医療機関(治験責任医師と実施医療機関の長)に直ちに提供する必要がある(省令GCP第20条)。そして、医療機関は、関係する被験者に対して、その情報をすぐに伝達する必要がある。また、依頼者は、説明文書を改訂する必要がある場合は、治験責任医師(以下、責任医師)の同意を得たうえで速やかに改訂し(省令GCP第20条3)、

ここに於いて安全性情報の内容に関する審議を行う必要がある。この点は非常に重要なことで、依頼者は、社内で十分に評価を行ったうえで、医療機関に安全性情報を伝達することが求められる。

2-1. 金沢大学医学部附属病院に報告された安全性情報の量

依頼者から医療機関に報告される安全性情報の報告症例数は、過去7年間で急増している。金沢大学医学部附属病院(以下、本院)においては、IRBで審査した有害事象症例は、1997年の約600症例から2004年の約10000症例と15倍以上に増加している。特に、2001年後半からの増加が著しい

(図1)。

また、治験薬により安全性情報の報告症例数に大きな差が認められている。治験薬ごとの報告数の割合を見ると、5治験薬で全体の約50%を占めている(図2)。これらの5剤は、ともに国内と海外で市販されている薬剤あるいは特定領域(がん、精神神経系疾患)の薬剤である。市販(国内外を問わず)されている薬剤の治験や市販後臨床試験、また、特定領域の治療薬剤の治験において、安全性情報の報告量が多いことが分かる。

2-2. 安全性情報管理の効率化

情報管理において、コンピュータの利用は効果的である。本院では、依頼者から提供される安全性情報のデータベース化を1997年4月より試みている。安全性情報の電子データでの提出の協力要請を続けた結果、全ての依頼者から安全性情報を表計算ソフトMS-Excel(マイクロソフト社)データにより提出されることになり、データベース入力のための作業時間が軽減した。データベース化により、治験薬あるいはデータ項目単位の検索が容易になり、情報内容の概要点が容易に一覧できるようになったことやIRBの審議資料が短時間で作成できるようになったなど、効率的な情報管理が可能になった。また、責任医師からの安全性情報に関する問い合わせ(報告時期の確認、因果関係の評価など)、被験者からの情報要求や依頼者からの確認にも迅速に対応できるようになった^{4),5)}。

2-3. 安全性情報分類化による評価

安全性情報を分類することは、情報を評価するために効果的である。本院では、1999年9月より、治験依頼者から報告された安全性情報を、MS-Excel(マイクロソフト社)データに基づき、①新規性(未知・既知)、②重篤性、③因果関係の有無(報告医師の判断)の3点から分類している。このうち、「未知」+「重篤」+「因果関係が明らか」な事象と「因果関係が否定できない」事象については、本院における治験実施の継続と被験者の治験参加継続の意思決定に大きな影響を及ぼすとの判断から、専用用紙(評価報告書)による責任医師に詳細な情報評価を求めている(図3)。責任

2005年mm月dd日作成
No. XXXX
年 月 日

臨床研究審査委員長 殿

臨床試験における報告有害事象に対する評価報告書

整理番号 NNNN	治験薬 ABC1234 (abcd) (一般名・商品名)
研究題目 ABC1234の成人アトピー性皮膚炎に対する検証試験	
【評価いただきたい有害事象(未知、重篤、因果関係あり・否定できない)】 血管炎 など	
※一覧表で赤字の事象は必ずご評価と判断理由のコメントをお願いします ※有害事象一覧を必ずご覧になり、その他の重要事象がございましたら、ご評価ください	

責任医師の評価	責任医師の判断理由(必ずご記入願います)
1. 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	【コメント】
2. 説明および再同意取得の必要性 <input type="checkbox"/> 同意説明文書の改訂が必要 <input type="checkbox"/> 説明は不要	
3. 治験の実施に対する評価 <input type="checkbox"/> 治験継続 <input type="checkbox"/> 治験中断 <input type="checkbox"/> 治験中止 <input type="checkbox"/> その他	
4. 本件に関する治験コーディネーターのサポート <input type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要	

治験薬有害事象症例報告を確認し、現在進行中の治験に対して上記のように判断いたしましたので報告します。

診療科:

治験責任医師:

印

評価報告書を記載の上、臨床試験管理センターに提出してください。

図3 報告有害事象に対する責任医師の評価報告書

医師に求める評価は、①被験者の意思への影響度、②説明と再同意の必要性（説明文書改訂と説明不要の2段階評価）、③治験継続の是非（継続、中断、中止、その他の4段階評価）、④判断理由の4項目である。このうち、①被験者の意思への影響度、②説明と再同意の必要性、③治験継続の是非の3項目に対する責任医師の評価結果は全てデータベース項目として、データ入力を行っている。

説明と再同意の必要性に対して、「説明不要」と判断する理由として、責任医師は主に「判断するには情報不足」、「既知の事象と同じものと判断可能」、「プロトコルにおける被験者の選択基準以外での発現事象」をあげている。報告される安全性情報における「未知・既知」に関する依頼者の判断は、最新の治験薬概要書での記載の有無に基づいている。このため、治験薬概要書の改訂によって追加記載されるまで、同じ事象であっても「未知」事象として報告されている。この点も、責任医師の混乱の原因のひとつとなっている。「説明文書改訂」の場合は、被験者に十分な情報提供を行い、改めて被験者の意思を確認（再確認）している。CRCは、責任医師の依頼を受けて、再同意取得時のサポートを行っている。

本院IRBにおける安全性情報の審査は、蓄積し

ている安全性情報データベースから、①新規性（未知・既知）、②重篤性、③因果関係の有無の3点をキーとして分類抽出して作成した一覧表と責任医師の評価報告書に基づいて行っている（図4）。この方法により、毎月25cmもの厚さとなる安全性情報の審議は短時間で効率的に行われている。安全性情報を受け取ってからIRB審議、そして、被験者へのフィードバックまでの一連の流れを図5で示す⁸⁾。

3. 治験依頼者から治験実施医療機関への安全性情報伝達の標準化

全国的な情報管理の効率化のためには、情報提供方法の標準化が必要である。本院では、1997年からMS-Excelによるデータ管理を行ってきたが、依頼者のデータ入力の負担を考慮して全国標準化を目標に、2000年から日本製薬工業協会臨床評価委員会の臨床評価部会及びPMS部会との共同で、依頼者と医療機関の双方が合意できる標準的な情報提供項目と提供方法についての検討を開始した。この結果、2002年12月に、双方が合意できるモデルを提示することができた^{6),7)}。

3-1. 有害事象情報の電子的伝達のための入力方法のルール化

依頼者から医療機関に報告する標準情報項目については、1997年から試みてきた本院の情報管理経験とICH-E2B/M2での検討内容に基づいて決定した。検討の過程で依頼者と医療機関の立場の違いから必要と考える項目の相違が生じたが、各々の個別部分を共存させる形で合意を図った。全ての情報は、最も一般的に利用されている表計算ソフトMS-Excel形式で作成することにし、セキュリティ保持のために当面は繁用電子媒体（FD, CD-R）を用いて

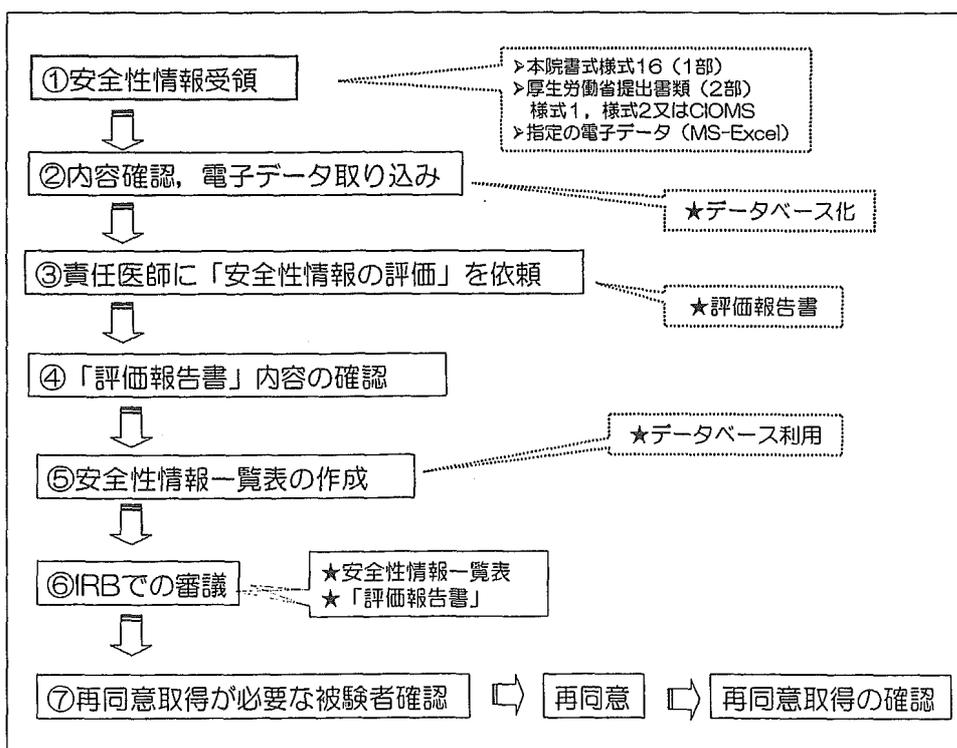


図5 金沢大学医学部附属病院における安全性情報の評価と伝達手順

伝達することにした。セキュリティ問題への心配が解消されれば、将来的にはインターネットの利用も可能である。

また、2001年後半から依頼者より提供される安全性情報量が増加し、電子データの入力様式の問題点（用語の不統一、半角・全角の不統一など）が表面化してきた。そこで、データベース化のための入力方法に関して本院で経験した問題点を調査し、その結果を参考に製薬協担当部会との意見交換を行い、2ヵ月かけて電子データ入力のためのルールを作成した（表1）⁹⁾。そして、2003年9月1日から新しい情報項目と入力ルールに従った有害事象情報の報告への協力を依頼者に求め、10月31日までの間に本院に報告された全有害事象情報について、標準項目と入力ルールの遵守度を評価するための運用試験を行い、実用性があることを確認した。

4. 今後の課題

4-1. 有害事象情報の電子的伝達の効率化

2003年10月27日より、製薬企業から厚生労働省に報告される安全性情報は、電子的データも可能となった^{10),11)}。データ形式は、SGML (Standard Generalized Markup Language) での記述であり、伝達される安全性情報は個別症例安全性情報 (ICSR: Individual Case Safety Report) と呼ばれている。この動きを受けて、2004年2月より、日本製薬工業協会臨床評価委員会ESMI (Electronic Standard for Medical Information) 研究会と共同で、SGML形式のICSRデータをデータベースソフト (MS-Access) で利用できる形式に変換するツールの作成の検討を進めている（ツールは完成）。

4-2. 医療機関における情報収集体制の強化と因果関係判定方法の確立

依頼者から医療機関に報告される安全性情報のうち「因果関係不明」の割合は全体の約50%と高く、情報不足の多い事象に対して、その臨床的意義を評価することは非常に困難である。

「因果関係不明」症例が多い理由は有害事象発生時における情報収集不足であり、問題解決のためには、因果関係評価に必要な情報を漏らすことなく医療機関から報告する必要がある。特に、治

験においては、通常の診療と異なり医療スタッフによる密度の濃いケアが行われているので、詳細な情報収集が容易な環境であると思われる。因果関係評価に必要な情報を漏れなく収集するための標準的報告様式の検討を進め、それを被験者の一番近い位置にいるCRC (Clinical Research Coordinator) に活用してもらうことで有害事象の検出と記録における標準化が進み、結果として質の高い情報収集が進むことが期待される。

また、一般的に、因果関係の判定は時間的な関連性を基本に行われているが、その判定基準と判定体制は依頼者間で差が認められる。判断の差は、報告医師においても同様である。問題解決のためには、因果関係判定を行うために必要な情報を収集するシステムを確立するだけでなく、標準的な判定基準を設定することによって因果関係判定の精度を高める必要がある。

おわりに

現段階では、医療機関側は依頼者から報告される安全性情報への対応に追われているが、治験における安全性情報伝達のプロセスにおいて最も基本となるのは、被験者において観察された有害事象に関する詳細情報を医療機関から依頼者に詳細かつ正確に伝達することである。つまり、依頼者が安全性情報の蓄積と医療機関への情報伝達に情報技術を活用して効率化を進めても、良質な情報が医療機関に報告されない限り、医療機関と被験者をかえって混乱させるだけである。治験薬投与との因果関係評価を行うために必要な情報項目と報告に使用する用語を標準化するなど、検出段階での安全性情報の収集システム構築が必要である。このために、情報技術の活用は必須である。

必要な情報とは、被験者の安全性評価を行ううえで根拠となるもの、そして、治験実施の継続に対する判断を行ううえで根拠となるものである。被験者に最も近い位置にいるCRCには、有害事象発生後の対応だけでなく、担当している被験者で検出された有害事象の検出段階における詳細な情報収集と記録のために果たすべき役割が期待されている。

ご意見・ご要望をお待ちします。
sambista-knz@umin.ac.jp

表 1 有害事象に関する電子化情報の入力のためのルール Ver.2.2 (25/07/2005)

※項目17は、数字入力ではなく、「関連あり」など文字入力をお願いします。 1.関連あり 2.関連の無い、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、possible, probable, 可能はあり、否きでない 3.関連なし、おそらく関連なし、unlikely 4.詳細な、おそれなく記載し、記載し、記載する ※掲載者の署名がある場合、未知事象での因果関係は記載してください。 ※掲載者の署名がない場合は海外からの自然報告については、「記載なし」	【コメント】どの詳細もどの分類に入るか微妙なケースがありますが、それについては掲載者の判断にお任せします。例えば、unlikelyを関連なしに分類するケースと関連否定できないに分類するケースがあります。特に海外からの報告についてはunlikelyをFDAに報告していないことも多いと思えますが、日本では当局面に報告している企業も少なくないと思えます。しかし、企業によってはFDAに報告していない情報も日本での当局面にも報告していることも多々あると見られます。本文掲載の詳細を自動的によりごとの分類にあてはめるのは困難だと思えます。ある事象の因果関係詳細を4種類の向所に位置付けるかは企業にお任せします。報告医師は専門医でもよい、医師以外の報告者の場合、因果関係は不明とする。
17.因果関係(報告医師)	
18.推定投与症例数	数のみ入力(概数でも可)、把握できない場合は「不明」市販後の場合は、年間推定投与患者数でOK。
19.脚注の有無	選択 ※脚注→0、家薬→1、プラセボ→2 ※オナープレ試験の場合は「家薬」としてください
20.備考(メモ欄)	7, 8, 14, 16, など「その他」に該当する場合は、内容が分かるよう箇所に記載する。 追加報告で未知の事象がある場合はコメントをつける。 取り下げの場合、「取り下げ」と記入してください ⇒ 取り下げ ※特記事項がないときは空欄
※投薬量の「選択」は、有害事象情報管理システムの投薬画面で選択キーのあるもの、それ以外は、文字入力	
2-1.投薬量からの提供標準項目	
入力項目	投薬量
1.投薬量情報入力手日	入力ルール 日付は 2002/8/24 と入力 ※投薬量情報入力手日は実際の投薬量を入力してください
2.企業管理番号	選択 1,2,3,4 該当なし(基本は数字入力) ※項目17「因果関係(報告医師)」と整合性をとってください
3.治療薬名、販売名	選択 項目17と同じ方法で入力
4.一般名	選択 1,2,3,4 該当なし(基本は数字入力) ※項目0「因果関係(報告医師)」と整合性をとってください
5.型番/製造名	選択 追加報告の時のみ、当局面への追加報告日を半角で入力。(例:「2002/8/24」) ※1報目は、もちろん空欄です。「該当なし」、「-」の記入は不要。
6.発生場所	選択 追加報告の日付、ただし、例外的に追加の事象名が「未知」の場合は「-」を入力、取り下げ報告の場合は「0」を入力。※空欄は「-」1報目は「-」で入力。
7.発生相	選択 追加報告の「選択」は、有害事象情報管理システムの投薬画面で選択キーのあるもの、それ以外は、文字入力
8.有害事象名	選択 2-2b.医療機関専用の入力項目(参考) ※各医療機関が必要に応じて項目を設定し、各医療機関が入力します。 入力項目 投薬量 日付は 2002/8/24 と入力
9.重篤性	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
10.予測性	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
11.性別	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
12.年齢	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
13.治療薬投与	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
14.治療薬投与	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
15.併用投薬	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし
16.転帰	選択 数字、終了治療、定期報告(終了治療、定期報告は投薬情報で申告済みの場合で申告済みの場合) ※必ず以下の分類を行う ⇒ はい、いいえ、該当なし

★はじめに★

【医療の透明化】
有害事象に関する情報の提供と管理については、依頼者と医療機関の双方が様々な問題を抱えています。問題解決のため、本局でこれまで取り組んでまいりました。有害事象に関する情報の提供と管理については、依頼者と医療機関の双方が様々な問題を抱えています。問題解決のため、本局でこれまで取り組んでまいりました。有害事象に関する情報の提供と管理については、依頼者と医療機関の双方が様々な問題を抱えています。問題解決のため、本局でこれまで取り組んでまいりました。

有害事象に関する電子化情報の入力のためのルールです。必ず守ってください。

1. 高度は半角、その他はすべて全角。(識別子はカナも全角で入力してください。)
2. 1セルの中で改行はしないこと、文字の配置は、横「中央揃え」に設定してください。
3. カッコは全角で入力してください。
4. フォントは11、MSゴシックで入力してください(MS-Wordの初期設定)。
5. 1症例で複数事象(複数の重要な有害事象)がある場合、未知の事象の因果関係を因果関係を入力してください。
6. 追加報告の時は、G1に何項目かを入力してください。この時、当局面への追加報告日(日)にも入力してください。
(シートとセルの連携はかかっておりましたが、一行目の項目名とシート名は別枠で入力してください。)
7. セルの結合は絶対にしてはならない。
8. セルの結合は絶対にしてはならない。

依頼者と医療機関の双方が様々な問題を抱えています。問題解決のため、本局でこれまで取り組んでまいりました。有害事象に関する情報の提供と管理については、依頼者と医療機関の双方が様々な問題を抱えています。問題解決のため、本局でこれまで取り組んでまいりました。

有害事象に関する電子化情報の入力のためのルールです。必ず守ってください。

1. 高度は半角、その他はすべて全角。(識別子はカナも全角で入力してください。)
2. 1セルの中で改行はしないこと、文字の配置は、横「中央揃え」に設定してください。
3. カッコは全角で入力してください。
4. フォントは11、MSゴシックで入力してください(MS-Wordの初期設定)。
5. 1症例で複数事象(複数の重要な有害事象)がある場合、未知の事象の因果関係を因果関係を入力してください。
6. 追加報告の時は、G1に何項目かを入力してください。この時、当局面への追加報告日(日)にも入力してください。
(シートとセルの連携はかかっておりましたが、一行目の項目名とシート名は別枠で入力してください。)
7. セルの結合は絶対にしてはならない。
8. セルの結合は絶対にしてはならない。

参考文献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ18. 治験参加者を対象とした意識調査. 2004年5月 (http://www.jpma.or.jp/opir/research/paper_18.pdf)
- 2) 古川裕之ほか. 臨床試験における有害事象報告の問題点の分析. 臨床薬理32(6): 287-294, 2001
- 3) 古川裕之ほか. 治験依頼者における有害事象の管理体制についての調査研究. 臨床薬理33(6): 281-286, 2002
- 4) 古川裕之. 治験中に報告される有害事象の取り扱い: 治験センターの立場から. 臨床医薬19(3): 228-234, 2003
- 5) 古川裕之. CRC養成講座シリーズ4. 有害事象と補償. 臨床薬理34(4): 201-204, 2003
- 6) 古川裕之ほか. 臨床試験における有害事象情報の効率的な提供システムの構築. 臨床薬理34(1): 7-12, 2003
- 7) 西 利道ほか. 医療機関への安全性伝達モデルについて. 臨床薬理35(1): 19-28, 2004
- 8) 古川裕之. ひと月分厚さ25cmの有害事象情報とのナイスな付き合い方, pp.4-9, フレッシュCRAのためのテキスト2005—治験実施医療機関の実情を知りたくありませんか?—(分担執筆), 薬事新報, 東京. 2005年5月
- 9) 横井祐子ほか. 有害事象情報の有効利用を目指した情報評価・管理システムの構築. 臨床薬理, 35(1): 78S, 2004
- 10) 医薬品等による副作用等の報告様式及び報告方法の変更について, 薬食発第0828010号, 2003年8月28日
- 11) 医薬品等による副作用等報告について, 薬食安発第0919009号, 2003年9月19日

新刊案内

フレッシュCRAのためのテキスト

— 治験実施医療機関の実情を知りたくありませんか? —

☆今後、治験を実施予定の医療機関に最適の教本です

☆現場の生の声が満載 (成功例・失敗談・CRAに対する要望など)

【内 容】

フレッシュCRAのための治験セミナー2004 PART 1

企画について

古川裕之 (日本病院薬剤師会臨床試験対策特別委員会副委員長)

講義1. ひと月分厚さ25cmの有害事象情報とのナイスな付き合い方

古川裕之 (金沢大学医学部附属病院)

講義2. CRAと医療機関スタッフ (治験事務局員・治験責任医師・分担医師・CRC) の良好なコミュニケーションが治験を支える

井草千鶴 (町田市市民病院)

講義3. 治験ドキュメントの問題点と使用現場からの提案

石橋寿子 (熊本大学医学部附属病院)

講義4. 被験者と治験コーディネーターとの関係～治験依頼者の知らない世界～

古屋由加 (広島大学病院)

講義5. CRAとCRCの微妙なズレ～頼りにしてるのに～

松木祥子 (東京慈恵会医科大学附属病院)

講義6. 困ったCRAさんってどんな人?

松岡悦子 (関西医科大学附属病院)

フレッシュCRAのための治験セミナー2004 PART 2

講義1. モニタリングのホント? ウソ?

手島みどり (山口大学医学部附属病院)

講義2. CRAに対して, CRCはなぜ熱くなるのか?

松嶋由紀子 (金沢大学医学部附属病院)

講義3. 診療録の読み方と治験情報～効率よく収集するためのアドバイス～

鈴木由加利 (新潟大学医学部総合病院)

講義4. 治験を担当する医師の会話のポイント

池田江里 (デルフィ㈱・前弘前大学医学部附属病院)

講義5. 一緒に考えましょう! 患者情報の取り扱い方を

森下典子 (国立病院機構 大阪医療センター)

講義6. 共存共栄, 院内CRCと派遣CRCの現状～労働効率と経済性を考える

野村守弘 (近畿大学医学部附属病院)

現役治験事務局担当者・CRC経験者より

CRCに求められる能力とは?

—あるCRCの業務経験より—

鶴丸雅子 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)

施設, 責任医師を選定する際のヒント

中村直子 (国立病院機構本部治験推進室)

CRAとCRC, 互いが良き相談相手であるために—熱意と根拠, 持っていますか?—

笠井宏委 (東京医科歯科大学医学部附属病院)

CRCによる被験者の安全性確保とプロトコル逸脱防止のための工夫

榎本有希子 (日本大学医学部附属板橋病院)

治験事務局からモニターへ

澤村 正 (東京慈恵会医科大学附属病院)

治験補償への対応と補償事例

寺田 淳 (聖マリアンナ医科大学病院)

治験事務局業務

山崎三佐子 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院)

適正かつ円滑な治験を実施していくための医療機関の取り組み

近藤直樹 (国立国際医療センター)

監修 日本病院薬剤師会

編集 日本病院薬剤師会 臨床試験対策特別委員会

定価 2,000円 (消費税込み) 送料別 B5判, 116ページ

発行 (株) 薬事新報社

ご注文は, FAX. (03) 3663-2642 (薬事新報社) までお願いします。

書籍請求書を同封いたしまして発送させていただきます。

電子副作用報告処理システムの開発- データモデルに基づいた検索機能を中心として -

○河本 晃宏¹⁾岡田 美保子¹⁾玉井 恭子²⁾内田 昌宏²⁾小出 大介³⁾開原 成允⁴⁾

川崎医療福祉大学 大学院 医療技術学研究科¹⁾

川崎医科大学附属病院 薬剤部²⁾

東京大学 大学院 医学系研究科³⁾

国際医療福祉大学 大学院⁴⁾

Software system for pharmaceutical safety reports in XML- Enhancement of retrieval functions based on data model -

OKAWAMOTO AKIHIRO¹⁾OKADA MIHOKO¹⁾TAMAI KYOKO²⁾UCHIDA MASAHIRO²⁾KOIDE DAISUKE³⁾KAIHARA SHIGEKOTO⁴⁾

Graduate School of Medical Professions, Kawasaki University of Medical Welfare, Okayama, Japan¹⁾

Department of Pharmacy, Kawasaki Medical School Hospital, Okayama, Japan²⁾

Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan³⁾

Postgraduate School, International University of Health and Welfare, Tochigi, Japan⁴⁾

Abstract: A software system to facilitate creation, transfer, accumulation, and retrieval of pharmaceutical safety reports is presented. The system has been developed based on ICH standards. Also, the tree-structured view based on ER model as well as an implementation of edit function enable end users to view or create safety information. Additionally, the input assisting and search functions that uses MedDRA/J which is ICH's international chemical terminology, enable prompt and accurate handlings in accordance with the needs of field site. This system is aimed to assist effective usage and creation of report on adverse drug reaction at medical facilities.

Keywords: pharmaceutical safety reporting, SGML DTD, ICH guidelines, MedDRA/J

1. はじめに

著者等は、医療施設における医薬品安全性報告(副作用報告)の蓄積、利用を支援することを目的として、ICH準拠の電子副作用報告(SGML形式)をデータベース化するシステムを開発し、昨年度の医療情報学連合大会にて報告した¹⁾⁻²⁾。ICH副作用報告の様式は、全部で250以上の項目があり、また項目の繰り返しが可能で構造となっているため、副作用報告全体の把握が容易ではない。そこで、特に格納方式と検索方式に重点を置き、副作用報告の作成・編集・検索のためのユーザ・インタフェースを開発したので報告する。

2. 方法

医薬品副作用報告の項目と電子書式は、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)標準に準拠している³⁾。また副作用用語・コードについては、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)を用いている。

システムの開発には、Microsoft® Visual Studio .NETおよびGrapeCity® PowerTools® for .NETを用いて行っている。

3. システムの概要

3.1 データベース設計

図1に、開発したシステムの概要を示す。本研究では、関係データベースを用いている。対象とする副作用報告は、階層構造と、繰り返しの構造を特徴とし、関係データベースに格納する場合には、一般に多数のリレーションが必要となる。しかしリレーションが多数になると、一般には処理効率が損なわれてしまう。そこで、データベースへの登録は、1件の報告ごとにSGML形式のまま格納する方法をとった(これを副作用情報管理テーブルとよぶ)。なお、システムの実装上では、XMLを用いている。

3.2 編集・検索時の支援機能とユーザ・インタフェース

ICH準拠の副作用報告は、階層構造をなす多数の項目があり、さらに繰り返しが可能なブロック(あるいは単一項目)を含むことにより、頻繁に利用するユーザでない限り、全体像の把握が困難である。そこで、入力・編集時、および検索時のユーザ支援として、副作用報告のデータモデル(ERモデル)に基づき、上位の抽象概念(患者、医薬品、副作用、等)から下位の項目に至る階層構造を表示し、利用者の意図する項目に容易にナビゲートできるユーザ・インタフェースを開発した。

また、送信者情報等の固定項目については初回の副作用報告作成時に、登録者別のディフォ

ールト値を設定でき、入力の手間を軽減することができる。また項目ごとにコンボボックスやチェックボックスから値を選んで入力することにより、不正な値や範囲外の値の入力を防止している。

さらにICH副作用報告の様式ではMedDRAのコードを入力する項目が約15個ある(殆どが繰り返し項目)。これらの入力を支援するため、MedDRAのコードを選択する画面を設け、コード入力を容易にしている。

また外部から得られたSGMLファイルを読み込むことも可能であり、新規に作成する場合と同様に値のチェックやデータベースへの格納ができる。格納された副作用報告はICH標準の形式でファイル出力できる。

3.3 安全性報告の閲覧とMedDRA/Jを利用した検索

副作用報告の検索においては、特に副作用用語・コードの処理が重要である。

本システムでは、MedDRA/Jの辞書を有し、検索時のコードから用語への変換や、入力時のコード化の支援を行っている。副作用報告の「副作用用語・コード」を値とする項目については、検索項目キーワード管理テーブル(インデックステーブル)に別途格納し、検索の効率化をはかっている。MedDRA/Jを利用した入力・検索機能により、現場のニーズに応じた迅速かつ的確な処理が可能になった。

4. 考察と結論

本システムは、単に電子副作用報告を作成するだけでなく、データベース化により有効活用をはかることを目的として開発した。システムはMicrosoft® .NET Framework(無償)をインストールしたパソコンがあれば導入することができる。ただしMedDRA/Jは有償であり、これに関する機能の使用にはMedDRA/Jの利用契約を結ぶ必要がある。

今後は、関連する項目相互の値を比較して整合性をチェックする機能や、許可されたユーザのみの書き込みを許可する機能など、拡張を行う予定である。また現在、必須項目として設定した項目について、入力漏れをチェックしているが、必須項目については今後ユーザ(組織)サイドで柔軟に設定できる仕組みを持たせる予定である。

本システムについては、実験的に使用を試みている段階であるが、検証後は院内薬剤部での実稼働に供することを計画している。本システムは、医療施設における医薬品副作用報告の作成、有効活用を支援するものとする。

参考文献

[1]河本晃宏, 松岡真希子, 小池大介, 岡田美保子, 小出大介, 開原成允:小規模医療施設向けの電子副作用報告処理システムの開発 第24回医療情報学連合大会論文集, 2004.

[2]岡田美保子, 小出大介, 開原成允:ICHに準拠した医薬品個別症例安全性報告の国内仕様-実証実験を通じて 医療情報学, 22 (Suppl.), 91-92, 2002.

[3]医薬品医療機器情報提供:「<http://www.info.pmda.go.jp>」



開発したシステムの概要

副作用報告(SGML)作成ツール
 ・SGMLファイルの出力

```

17 <primarysourcecountry>JP</primarysourcecountry>
18 <occurcountry>JP</occurcountry>
19 <transmissiondateformat>102</transmissiondateformat>
20 <transmissiondate>20040901</transmissiondate>
21 <reporttype>1</reporttype>
22 <seriousness>2</seriousness>
23 <seriousnessdeath>2</seriousnessdeath>
    
```

