

MedDRA^R データ検索及び提示： 考慮事項

ICH 活動で作成された MedDRA ユーザーのための
データ出力ガイド

公表版 3.0
MedDRA バージョン 13.1 対応

2010 年 10 月 1 日

©本資料の著作権は ICH 事務局 (IFPMA 内) にある。

出典を明示することで、本資料の複写・引用は可能であるが、著作権者の事前の了解なしに、本資料の内容を営利目的で、電子媒体を含むいかなる文書に利用することは許されない。

IFPMA
Chemin Louis-Dunant, 15
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
Switzerland
Tel: +41 (22) 338 32 00
Fax: +41 (22) 338 32 99
<http://www.ifpma.org/>

本資料の日本語版は、ICH の PTC-WG の国内メンバーの協力を得て、財団法人日本公定書協会 JMO 事業部が翻訳したものである。

目次

第1章	はじめに	1
1.1	本文書の目的	2
1.2	MedDRA の用途	2
1.3	本文書の利用方法	2
第2章	一般原則	4
2.1	原データの質	4
2.1.1	データ変換における留意点	4
2.1.2	データ変換方法の影響	4
2.2	データ検索と提示プロセスの文書化	5
2.3	MedDRA を変更しないこと	5
2.4	組織独自のデータの特徴	5
2.5	データ検索と分析に影響を及ぼす MedDRA の特徴	6
2.5.1	グループ用語 (HLT および HLGT)	6
2.5.2	情報粒度 (Granularity)	7
2.5.3	多軸性 (Multi-axiality)	8
2.6	MedDRA バージョン管理	10
第3章	検索式と検索の概論	14
3.1	一般原則	14
3.1.1	グラフによる表示	15
3.1.2	患者の部分母集団	15
3.2	安全性プロフィール概要の提示	16
3.2.1	プライマリーSOC による概観	17
3.2.2	小規模データセットの概観提示	19
3.2.3	目的を絞った検索	19
第4章	MedDRA 標準検索式 (SMQ)	23
4.1	SMQ とは	23
4.2	SMQ の利点	23
4.3	SMQ の限界	23
4.4	SMQ の修正と組織独自の検索式	23
4.5	SMQ と MedDRA バージョン更新	24
4.6	過去データの変換が SMQ 利用に与える影響	25
4.7	SMQ の追加変更要請	25
4.8	SMQ の利用ツール	25
4.9	SMQ の適用	25
4.9.1	臨床試験	26
4.9.2	市販後	26
4.10	SMQ の検索オプション	27
4.10.1	狭域検索と広域検索	27
4.10.2	階層構造	28
4.10.3	アルゴリズムを持つ SMQ	28
4.11	SMQ と MedDRA のグループ用語	29
第5章	個別対応の検索	30
5.1	SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式	30
5.2	個別対応 (Customized) 検索式	31
第6章	付録	32
6.1	参考情報へのリンク (JMO 提供版)	32
6.2	ICH Points to Consider Working Group メンバー	33
6.2.1	現在の ICH Points to Consider Working Group メンバー	33
6.2.2	過去の ICH Points to Consider Working Group メンバー	34
6.3	図表 (Figures)	35

第1章 はじめに

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) は、ヒトに用いられる医療用製品に関する規制情報を共有するという特定の用途を目的に作成されたものである。しかし、症状、徴候および疾患等の報告語に対して用語を選択する方法や、データ検索や評価の方法に一貫性がなければ、MedDRA 用語集を使用しても、コーディングされたデータ交換に調和の効果は期待できない。

MedDRA は、報告者の用語 (verbatim term) を正確に記録するための下層語 (LLT) と呼ばれる特異的な (詳細な) 用語を収載する大きな用語集である。LLT は、リンク先の基本語 (PT) と呼ばれる上位語と概ね同義語である。PT もどちらかと言うと特異的で語数も多い。

MedDRA のような高度に詳細な用語集ではデータ入力において読み替える必要性は低いが、医薬品開発、ファーマコビジランスおよびリスクマネジメントを支援するために必要なデータ検索、分類および提示の処理過程に影響が生じる。MedDRA には、コーディングに使用する非常に特異的な用語をより広い医学的概念で集約する、高位語 (HLT) および高位グループ語 (HLGT) と呼ばれるグループ用語の階層構造が設けられており、データ検索を容易にしている。MedDRA の多軸性 (PT を一つ以上の器官別大分類 (SOC) に関連付けられること) は、プライマリーまたはセカンダリーの異なるルートから柔軟なデータ検索を可能としている。グループ用語および多軸性はデータ検索のための適切な最初の検討方法を可能とするものではあるが、MedDRA の複雑性故に検索結果を最適化するためにはガイダンスが必要である。

本文書「MedDRA データ検索及び提示：考慮事項 (MedDRA Data Retrieval and Presentation: Points to Consider)」は、ICH が MedDRA ユーザーに推奨するガイドである。本文書は MedDRA の改訂に伴って更新され、MedDRA に付随して提供される文書である。本文書は、ICH 運営委員会の指示によって設けられたワーキンググループにより作成され、メンテナンスされている。ワーキンググループのメンバーは、EU、日本、USA の規制当局と製薬企業の代表に加え、カナダ規制当局および MSSO と JMO の代表で構成されている (ワーキンググループメンバーリストは付録 6.2 項を参照)。

本文書に記載されている原則は、ユーザーがデータ入力(コーディング)のための「MedDRA 用語選択：考慮事項 (MedDRA Term Selection: Points to Consider)」文書に記述された原則と併せて適用した場合に最も効果を発揮する。本文書は、製薬企業および規制当局のいずれの目的にも利用できるデータ検索と提示の選択肢を示している。MedDRA 自体にも検索のための仕組みが備えられているが、本書はより広範なデータ検索を対象としている。

本文書で示している例示は MedDRA バージョン 13.1 に基づくもので、読者の理解を容易にすることを意図したものであり、規制当局が求める要件を示したものではない。

文章中に引用されている図表は付録の 6.3 項としてまとめた。

JMO 注) 英語版では全ての図表を末尾の付録としてまとめているが、内容の理解を促進するため、日本語版では日本語化した図表のみ本文中に差し込み、英語版オリジナルの全ての図表を末尾に掲載している。なお、英語版では図表を全て Figure xx として通し番号が付与されているが、日本語版では図と表を「図 xx」、または「表 xx」と区別し記載している(番号はオリジナルの英語版のものに合わせている)。

1.1 本文書の目的

本文書「MedDRA データ検索と提示：考慮事項」の目的は、データ検索の選択肢がどのようにデータ出力の正確性と一貫性に影響するのかを実例を挙げて示すことである。例えば、一部の医薬品あるいは治療領域ではデータ出力に特別な方法が必要となるかもしれない。「MedDRA 用語選択：考慮事項」に記述されている、あるいは企業独自のコーディングガイドラインに記述されている用語選択オプションも考慮するべきである。

MedDRA を利用している組織は、本文書との整合性に留意して作成した組織独自のガイドライン中に、データ検索と出力の方針、方法、品質保証プロセスなどを記述することが推奨される。

1.2 MedDRA の用途

MedDRA は紙媒体または電子的な個別症例報告における副作用/有害事象 (AR/AE) 用語の報告に使用される。MedDRA の構造は、安全性データの解析が容易に実施できるよう、これらの報告用語を医学的に意味のあるグループに集約することを可能としている。MedDRA はまた、報告(表、ラインリスト等)中の AR/AE データを一覧する、類似の AR/AE の頻度を計算する、あるいは製品の使用理由、臨床検査、病歴や社会的な経歴等のような関連するデータを把握し解析するのにも使用できる。

1.3 本文書の利用方法

本文書に記載されている原則は、MedDRA でコーディングされた全てのデータに適用されるものである。本書は集約されたデータを対象に絞り、その考慮事項を示す。本文書は MedDRA の個別症例報告、医薬品表示、医学的評価、統計的手法の利用に関する問題は取り扱わない。

MedDRA 自体には利用に際しての特定のガイドラインは含まれていないため、本 PTC 文書は、全ての MedDRA ユーザーの支援を目的とする。本書はデータの分析や提示の際に、臨床データの医学的に意味のある評価および分析のため、MedDRA の一貫性のある使用を推進する枠組みを示すものである。

本文書は MedDRA の特徴を説明し、MedDRA の構造、ルールおよび取り決め事項がデータ出力に与える影響について記述している。本文書に記載されている例示および選択肢は特定の規制報告要件や特定のデータベースに関連する問題点について明らかにすることを

意図してはいない。本文書で全ての状況について記述できるものではないことから、常に医学的判断を適用すべきである。

本文書は MedDRA のトレーニングに代わるものではない。ユーザーが MedDRA の構造および内容についての知識を有していることが必須である。ユーザーは MedDRA を最大限に活用するために「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 手引書」、「MedDRA 標準検索式 (SMQ) 手引書」(付録 6.1 項を参照) および「MedDRA 用語選択：考慮事項」を参照すべきである。これらの文書は何れの MedDRA 利用契約においても利用可能である。

第2章 一般原則

2.1 原データの質

報告された原情報の質が一貫性のある適切な用語選択によって確実に保持される場合に、質の良いデータ出力が得られる。各組織はデータの品質チェックを継続的に実施すべきである。データ品質の問題は「MedDRA 用語選択：考慮事項」でも論じられている。

2.1.1 データ変換における留意点

他の用語集から MedDRA へデータ変換した方法について特に留意されたい。用いられた変換方法は検索と提示の方針に大きな影響を与える。

? 方法1 過去にコーディングされた用語から MedDRA 用語にデータを変換する

- ・ 結果は過去の用語集の特性が反映される。
- ・ より詳細な MedDRA 用語の特性による利点は得られない。

例示

報告語	過去の用語	MedDRA 用語
腸管虚血 (Bowel ischaemia)	胃腸障害 (Gastrointestinal Disorder)	胃腸障害 (Gastrointestinal disorder)

? 方法2 過去の原報告用語(verbatim terms)から MedDRA 用語にデータを変換する

例示

報告語	過去の用語	MedDRA 用語
腸管虚血 (Bowel ischaemia)	胃腸障害 (Gastrointestinal Disorder)	腸管虚血 (Bowel ischaemia)

データ変換した日付と併せてデータ変換方法も記録しておくこと。

2.1.2 データ変換方法の影響

上記に示した2つの変換方法を併用した場合、出力データの解釈に影響が及ぶ可能性がある。

例示

データ変換方法を併用した場合のデータ出力
過去データは過去にコーディングされた用語から MedDRA 用語に変換され(方法1) 新たに入手されたデータは直接報告語から MedDRA でコーディングされた場合、検索結果の特性が異なるために、結果の解釈が難しくなる可能性がある。

検索の方針を定める際に、方法1を用いて変換されたデータは報告語を確認することが有用であるかもしれない。検索式が特異的な(詳細な)MedDRA 用語を基にして作成された場合、過去に特異性の低い(荒い)用語でコーディングされたデータは見落とされてしまう可能性がある。

例示

方法 1 による変換が検索の方針に与える影響

MedDRA で PT 「腸管虚血」を検索した場合、過去の用語集で「胃腸障害」にコーディングされている症例は見逃される。このケースでは、過去データを変換した時期を確認することが重要であろう。

このレベルの詳細な検索を行う場合には、精査するか報告語からコーディングし直す必要があるかもしれない。過去のデータでは、AR/AE 項目以外のデータフィールドにこの情報が格納されているかもしれない。

2.2 データ検索と提示プロセスの文書化

MedDRA 用語選択ルール、検索と提示の方針（SMQ および他の検索式の利用を含む）および品質確保の方法を文書で記録することが重要である。組織独自の基本方針は PTC 文書と整合性をもつことが必要であり、また下記の事項を含むべきである。

- ・ 検索に用いる MedDRA バージョン
- ・ 検索の方針（再現するに十分な詳細なもの）
- ・ バージョンアップの手順
- ・ 個別対応の MedDRA 検索式の作成と維持管理の方法

2.3 MedDRA を変更しないこと

MedDRA は標準用語集であり、用語の階層構造はあらかじめ決められている。

ユーザーはプライマリーSOC の変更など便宜的な構造上の変更は行ってはならない。もしそのようなことが行われれば MedDRA の標準用語集としての品質を危険にさらすこととなる。

用語が階層構造上で不適切に分類されていると考えた場合には、変更要請を MSSO に提出すべきである。

2.4 組織独自のデータの特徴

MedDRA は標準用語集であるが、異なる組織が様々な方法で使用している。組織独自のデータの特徴と導入の方針を理解することが重要である。

各組織は、MedDRA に関する専門的な助言を与えることができ、また下記のようなデータベースの特徴に関する知識を持っている MedDRA スペシャリスト（専門家）に相談できるようにしておくべきである。

- ・ データベースの構造（どのように MedDRA の階層が保存され使用されるか）
- ・ データの格納状況（例えば、用語レベル、シノニム/報告語）
- ・ 他の用語集から MedDRA へのデータ変換（該当する場合）
- ・ コーディング実務の推移

例示

コーディング実務の推移の影響
性別を特定した用語に対応していない過去の用語集でコーディングされたデータと MedDRA でコーディングされたデータを比較する場合は、性別を特定した用語が及ぼす影響を勘案する。もし使用していた過去の用語集が「乳がん」に対して性別を特定しない一つの用語しか収載していなかったのであれば、現在のデータに対し MedDRA の性別を特定した「乳がん」の用語を選択していることによる影響を考慮されたい。

- ・ 制限 / 制約

例示

多軸構造を持つ PT の出力または表示
データベースの設定によってはセカンダリーリンクによる出力または表示に対応していない場合があるので、特定の HLT または HLGT を用いた検索時にセカンダリーSOC に配置されている PT が表示されるものと思込まないこと。

- ・ 使用されている用語選択の方式
 - 一つの医学的概念をコーディングする際に、二つ以上の用語を選択すると、カウントされる用語数が増加する。
 - 診断名のみを選択している（徴候および症状は選択しない）とカウントされる用語数は少なくなる。
 - 診断名と徴候および症状の用語の両方がコーディングされている場合の有害事象 プロフィールは診断名のみをコーディングしている場合と異なって見えるかもしれない。他のデータベース（例えば、共同開発や共同販売の提携会社、規制当局）から入手したデータを利用したり比較したりする場合は、常に各組織のコーディングの規約を念頭に置くこと。

2.5 データ検索と分析に影響を及ぼす MedDRA の特徴

MedDRA の構造、ルールおよび取り決め事項の詳細は「ICH 国際医薬用語集(MedDRA) 手引書」に記載されている。データ検索と提示の際は、次に示す MedDRA の特徴に留意されたい。

2.5.1 グループ用語 (HLT および HLGT)

HLT と HLGT レベルは臨床的に関連のある概念をグループとしているので、データ分析と検索の補助ツールである。

例示

不整脈 (Cardiac Arrhythmias)
HLGT 「不整脈」(Cardiac arrhythmias)
HLT 「心伝導障害」(Cardiac conduction disorders)
HLT 「心拍障害 NEC」(Rate and rhythm disorders NEC)
HLT 「上室性不整脈」(Supraventricular arrhythmias)
HLT 「心室性不整脈および心停止」(Ventricular arrhythmias and cardiac arrest)

2.5.1.1 グループ用語に含まれる用語の確認

対象とする HLGT/HLT に含まれる用語を検討し、全ての用語が出力の目的に適していることを確認する。

例示

血圧に関する用語	
HLT 「血管検査 N E C (血圧測定を含む)」(Vascular tests NEC (incl blood pressure))	
PT 「血圧」(Blood pressure)	
PT 「血圧異常」(Blood pressure abnormal)	
PT 「血圧低下」(Blood pressure decreased)	
PT 「血圧上昇」(Blood pressure increased)	
血圧上昇・低下に関する用語は、共通の HLT の下にグループ化されており、この HLT には肺動脈圧、血管抵抗、血行力学検査等の PT も含まれていることに注意されたい。	

2.5.2 情報粒度 (Granularity)

MedDRA 用語における (基本語 : PT) は、他の用語集でこれに相当する用語に比べると、より特異的 (粒度が高い) である。表 1 は他の用語集では単一の PT でコーディングされていた用語が MedDRA では複数の PT となることを説明したものである。

表 1 .他の用語集では単一の PT で、MedDRA では複数の PT で表現される事象

他の用語集の PT	事象数	MedDRA バージョン 13.1 の PT	事象数
感染 (Infection)	15	上気道感染 (Upper respiratory tract infection)	7
		鼻咽頭炎 (Nasopharyngitis)	2
		感染 (Infection)	1
		下気道感染 (Lower respiratory tract infection)	4
		皮膚感染 (Skin infection)	1
腹痛 (Abdominal pain)	9	腹痛 (Abdominal pain)	4
		上腹部痛 (Abdominal pain upper)	3
		腹部圧痛 (Abdominal tenderness)	2
事故による外傷 (Accidental injury)	4	損傷 (Injury)	1
		皮膚裂傷 (Skin laceration)	1
		関節捻挫 (Joint sprain)	1
		背部損傷 (Back injury)	1

他の用語では単一の用語として表示される関連する事象が、MedDRA では複数の PT で表示される可能性がある。この事がシグナル検出に影響する可能性があるので留意すべきである。

2.5.3 多軸性 (Multi-axiality)

多軸性とは、PT が二つ以上の SOC に属している可能性があることを意味する。多軸性は用語が医学的には適切な異なる分類（例えば、病因別や器官別）でグループ化されることを可能にしている。各 PT には一つのプライマリ-SOC が定められており、他の SOC への関連付けは全て「セカンダリー」と呼ばれる。プライマリ-SOC は一つだけなので、全ての SOC を用いてデータを出力するときに事象の重複カウントが回避される。

MedDRA では PT のセカンダリーリンクとして可能性があるすべての SOC にリンクが設定されている訳ではない。しかし、追加変更要請の結果として、新規あるいは異なる SOC へ関連付けられることがある。

2.5.3.1 プライマリ-SOC への関連付けのルール

プライマリ-SOC の付与ルールは「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 手引書」に記載されている。このルールは MedDRA の中での用語配置に影響し、SOC 別のデータ表示を決定する。これらのルールは特定の医学的状态に関連する用語が二つ以上の SOC にリンクすることを可能にしていることから、データを見落とすことがないように、ユーザーは全ての MedDRA の SOC について全般的な構造と内容に精通しているべきである。

例示

先天性の事象
先天性の事象に関する全ての用語は SOC 「先天性、家族性および遺伝性障害」をプライマリリンクとしている。

例示

感染性の事象
PT 「感染性小腸結腸炎」のプライマリリンクは SOC 「感染症および寄生虫症」で、セカンダリーリンクが SOC 「胃腸障害」であるが、PT 「腸炎」のプライマリリンクは SOC 「胃腸障害」である。

2.5.3.2 非多軸性の SOC

次の三つの SOC に属する用語は多軸のリンクを付与されていない。

- SOC 「臨床検査」
- SOC 「外科および内科処置」
- SOC 「社会環境」

このことは多軸性に頼って対象とする MedDRA の全用語を探し出すことを不可能としているので、検索式や検索の方針を策定する際に重要である。

例示

非多軸性の SOC がデータ検索に対する影響
<p>血小板減少症の事象や症例のデータベースを検索する際、SOC 「血液およびリンパ系障害」の PT にコーディングされたデータを最初に検索対象とすることは論理的である。また、SOC 「臨床検査」にコーディングされた PT 「血小板数減少」のようなデータや SOC 「外科および内科処置」の用語にコーディングされた PT 「血小板輸血」のようなデータもまた対象となりうる。これらのうちどちらの PT も SOC 「血液およびリンパ系障害」にリンクしていない。</p> <p>非多軸性の SOC の用語でコーディングされたデータを考慮しないと、血小板減少症の分析が不十分なものになってしまう可能性がある。</p>

上記のように、臨床検査の結果の用語は SOC 「臨床検査」にリンクしており、対応する医学的状況との多軸的なリンクがない。MedDRA でコーディングされたデータの表やデータリストを検討する際には、このことに留意されたい。

例示

SOC 「臨床検査」の検査結果の用語
<p>肝異常の事象や症例をデータベースで検索する際に、SOC 「肝胆道系障害」の PT にコーディングされたデータを最初に検索対象とすることは論理的である。</p> <p>また、SOC 「臨床検査」にコーディングされた PT 「肝機能検査異常」のようなデータや SOC 「外科および内科処置」の用語にコーディングされた PT 「肝移植」のようなデータもまた対象となりうる。これらのうちどちらの PT も SOC 「肝胆道系障害」にリンクしていない。</p> <p>非多軸性の SOC の用語でコーディングされたデータを考慮しないと、肝臓の異常性の分析が不十分なものになってしまう可能性がある。</p>

表 2 は臨床検査の結果としてコーディングされるデータと関連する医学的状態の影響を更に説明している。

表 2 .類似した医学的状態が、臨床検査 SOC と障害 SOC に跨る複数の MedDRA 用語でコーディングされる例示

報告事象 (%)	他の用語集		MedDRA バージョン 13.1	
	コード用語 (%)	Body System/ SOC (%)	PT (%)	SOC (%)
高血糖 (4.1)	高血糖 (10.5)	代謝および栄養障害 (10.5)	高血糖 (4.1)	代謝および栄養障害(4.1)
血糖増加 (2.7)				
グルコース増加 (2.2)			血中ブドウ糖増加 (6.4)	臨床検査 (6.4)
血糖高値 (1.0)				
グルコースの増加 (0.5)				

2.5.3.3 臨床的に関連ある PT

臨床的に関連性のある PT が、一つの SOC 中の異なるグループに配置されていたり 2 つ以上の SOC に分散して配置されているために、見落とされたり互いに関連があるのを認識されなかったりすることがある (2.5.3 項参照)。

例示

異なるグループに配置されている類似した皮膚の状態
HLGT 「表皮および皮膚異常」 (Epidermal and dermal conditions)
HLT 「水疱形成」 (Bullous conditions)
PT 「スティーブンス・ジョンソン症候群」 (Stevens-Johnson syndrome)
PT 「中毒性表皮壊死融解症」 (Toxic epidermal necrolysis)
HLT 「表皮剥脱」 (Exfoliative conditions)
PT 「剥脱性皮膚炎」 (Dermatitis exfoliative)
PT 「全身性剥脱性皮膚炎」 (Dermatitis exfoliative generalized)
PT 「ニコルスキー現象」 (Nikolsky's sign)
PT 「皮膚剥脱」 (Skin exfoliation)

上記の点を考慮しないと、該当する医学的概念の頻度が過小評価されることとなり、データの解釈が大きく影響される可能性がある (3.2 項を参照)。

MedDRA の SOC は発現部位、病因学、特別な目的別に用語をグルーピングしている。データはユーザーが予期しない SOC に属している用語にコーディングされている可能性がある。関心のある医学的状态の頻度に対し、多軸構造が影響する可能性があることに留意されたい。

例示

基本語 (PT)	プライマリー SOC
処置後出血	傷害、中毒および処置合併症
胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態

2.6 MedDRA バージョン管理

MedDRA は年 2 回更新されている。バージョン“X.0”ではシンプルチェンジとコンプレックスチェンジの変更がされ、バージョン“ X.1”ではシンプルチェンジの変更のみがされる。

データ出力に影響する可能性があるため、各組織はこのような MedDRA の更新の種別を認識しておくべきである。

MedDRA 更新のタイプ	
シンプルチェンジ	コンプレックスチェンジ
<ul style="list-style-type: none"> ・ PT の追加 (新規の医学概念) ・ 既存の PT のリンクする HLT の変更 ・ PT の LLT への降格 ・ 既存の PT のリンクの追加あるいは削除 ・ LLT の追加 ・ 既存の LLT のリンクする PT の変更 ・ 既存の LLT の PT への昇格 ・ LLT のカレントからノンカレント、ノンカレントからカレントへの変更 ・ プライマリ-SOC の変更 ・ SMQ の変更 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多軸リンクの追加または変更 ・ 新しいグループ用語の追加 ・ 既存のグループ用語の併合 ・ SOC の再構築

シンプルチェンジおよびコンプレックスチェンジのいずれも検索と提示の方針に影響を与える。ユーザーは各 MedDRA 更新時に提供される文書、特に "What's New" 文書と "MedDRA version report" を読んで知っておくべきである。MSSO/JMO から提供されるこれらの文書は、MedDRA の変更の詳細が記載されている。

JMO 注) What's New 文書は JMO では「最新情報 (MedDRA バージョン xx.x)」として提供しており、MedDRA version report に相当するものは「MedDRA/J バージョン xx.x 改訂情報 - 日本語表記の変更を中心として」として提供している。いずれもバージョン更新の一部であり、同時に JMO の Website から取得できる (ID/PW が必要)。

ユーザー組織では MedDRA のバージョン更新に関する方針を検討し文書で記録すべきである。また、検索および提示を計画あるいは実行する際には MedDRA のバージョンを文書で記録すべきである。

MedDRA の変更が既存データの頻度表示を含む検索結果に影響を与えることがあることに留意されたい。

例示

バージョン更新の影響 - 降格された PT
<p>PT 「顔面神経麻痺」は MedDRA バージョン 13.0 の用語を使って開発された検索式に含まれていた。同じ検索をバージョン 13.1 のデータを使って実施したら、PT レベルで「顔面神経麻痺」は検索されない。これは PT 「顔面神経麻痺」が PT 「第 7 脳神経麻痺」の下位の LLT に降格されたためである。表 3 を参照されたい。</p>

表3.バージョン 13.0 でPTであった「顔面神経麻痺」が 13.1 では LLT に降格されていることによる影響

MedDRA バージョン 13.0	PT レベルでの事象数
顔面神経麻痺 【PT】	15
第7脳神経麻痺 【PT】	5
MedDRA バージョン 13.1	PT レベルでの事象数
顔面神経麻痺 【PT から降格】	0
第7脳神経麻痺 【PT】	20

例示

バージョン更新の影響 - プライマリーSOC 配置の変更
MedDRA バージョン 13.0 では PT 「腹腔内出血」のプライマリーリンクは SOC 「胃腸障害」で、セカンダリーリンクが SOC 「血管障害」であった。バージョン 13.1 ではプライマリーリンクが SOC 「血管障害」で、セカンダリーリンクが SOC 「胃腸障害」となっている。プライマリーSOC から出力されたデータでは、PT 「腹腔内出血」は SOC 「胃腸障害」から “消失” したように見える。

検索を構築する用語は検索されるデータと同一の MedDRA バージョンである必要がある。組織によっては、過去データは二つ以上の MedDRA バージョンでコーディングされていることがある。

新しい用語は、MedDRA バージョン 13.1 で作成された新しい検索式には含まれるかもしれない。各組織のバージョン管理方法にもよるが、これらの新しい用語は旧データには存在しないことになる。これでは不十分な検索結果になってしまうかもしれない。

検索式が過去のバージョンで組み立てられている場合（例えば、すでに終了した試験に以前使用された）は、新しいバージョンでコーディングされたデータを検出できないことがあるので、総合安全性概要（ISS：Integrated Summary of Safety）に必要な全てのデータを検出できないかもしれない。組織内システムに蓄積された全ての検索式は新しいデータに用いる前に適切なバージョンに更新する必要がある。

MedDRA のバージョン更新をどのように取扱うかについての助言は本文書の範囲外である（「MedDRA 用語選択：考慮事項」の付録 4.1 を参照）。データベースによっては異なる MedDRA バージョンでコーディングした多数の臨床試験データを保有していることがある。これはデータを集積する際（例えば ISS 作成時）に影響する。MSSO が提供している臨床試験と市販後データのバージョン管理オプションに関する推奨文書を確認されたい。

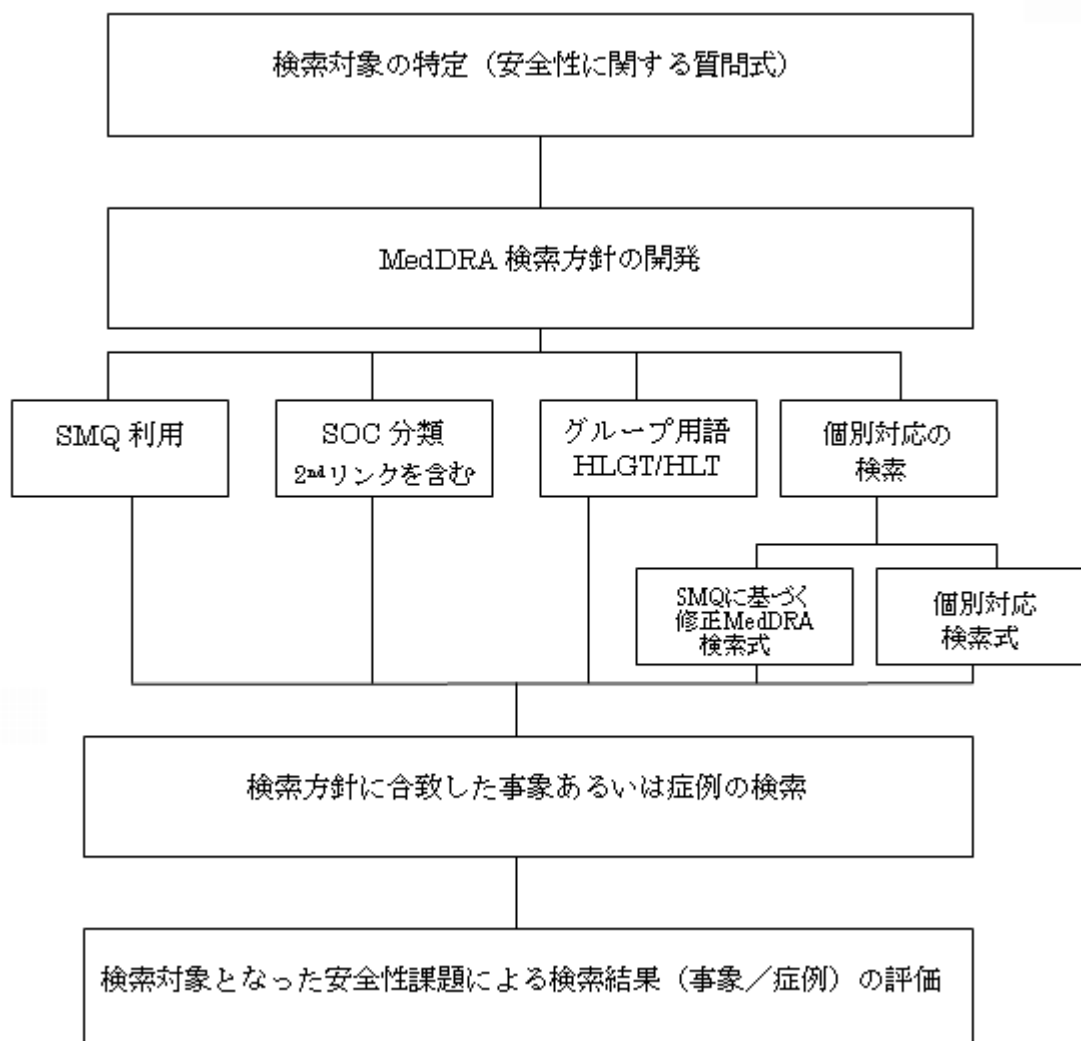
JMO 注) MSSO の推奨文書は「MedDRA/J 利用の手引き」に記載されている。また、JMO の Website (会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー) から入手できる。

第3章 検索式と検索の概論

3.1 一般原則

データ検索は、臨床試験データの要約や分析、ファーマコビジランス、医薬品情報に対する問い合わせおよびその他多くの目的で実施される。データを検索する際に適用される検索方針、方法およびツールは、出力結果をどう利用するという目的によって異なることがある。

データ検索の一般的な手順の概略は下記の図のとおりである。



データ検索する前提に、詳細な調査を必要とする既知あるいは潜在的な安全性の課題が存在するであろう。非臨床試験、臨床試験、市販後調査、類似製品（同効薬）や規制当局の質問などの情報が、焦点を当てる対象を特定することに有用と思われる。こうして得られた理解が検索用語の集積、適用する方法、あるいは最適なデータ表示方法を定める方針に影響する可能性がある。

個々のデータベースの特徴、組織独自のデータ入力ルール、データソースおよびデータベースのサイズ、全データのコーディング使用された MedDRA のバージョンなどを認識す

る必要がある。過去に利用した検索を再利用できる可能性があり、特にファーマコビジランスにおいては、検索式が更新されていれば可能であろう。

有害事象を提示する際、その事象の真の発現率が不明確とならないよう、関連する事象をまとめて提示する（即ち、対象とする状態と同一とされる事象をグループ化する）ことが重要である。検索方針は文書で記録すべきである。検索の出力結果のみではデータの評価（例えば、ある状況の発現頻度）には不十分であるかもしれない。検索結果は最初に提起された問題点と対比して評価すべきである。

関連ある有害事象をカテゴリー化するのは困難な場合がある。検索のパラメーターが狭すぎれば関連の可能性のある事象を見落とすことがあり、パラメーターが広すぎると傾向やシグナルを特定することが困難になるかもしれない。症候群として考えられるか否かに係わらず、分析のために可能性のある事象や医学的状态に該当する用語をグループ化するには、慎重な判断が必要である。目的は、個別症例の見直しを含む、追加の分析を必要とする可能性がある傾向を識別することである。複雑な質問式の場合は、対象とする医学的状态の定義を包含したデータ分析計画を作成することが推奨される。質問内容に相応しい最適なツールと方法を見つけ出すために、全ての関係者の間で協議を持つことが奨められる。

下表に示す検索種別については、上記の原則を適用すべきであろう：

事例

一般的原則を適用する検索の種別
<ul style="list-style-type: none">・ サマリーレポートによる安全性プロファイルの概要、定期的安全性最新報告 (PSUR)、総合安全性概要 (ISS) など・ AR/AE 頻度の比較 (自発報告の報告率や臨床試験での頻度)・ 特定の安全性上の関心事項の分析・ リスクを有する患者小集団の特定 (例えば、病歴情報の探索)

3.1.1 グラフによる表示

大規模データを扱う場合は特に、グラフでの表示が非常に有用である。グラフ表示は潜在する。

シグナルを素早く視覚に訴える。データを表示するのにグラフ表示を活用することが推奨される。ヒストグラム、棒グラフ、円グラフは、より複雑な統計的手法により作成された表示（例えば、データマイニングアルゴリズムからの出力）と同様に有用である。そのような種類の例示は、本書の数箇所を示されている。

3.1.2 患者の部分母集団

MSSO と JMO の Website には小児と性別の有害事象用語リストが掲載されており(付録, 6.1 項参照) これらの部分母集団の検索の補助に使えるかも知れない。しかしながら、個々

のデータベースの患者背景のデータフィールドを参照することは必須である。

JMO 注) 小児と性別の有害事象用語リストは、MedDRA MB 会議の承認を経て MSSO がメンテナンスしているもので、バージョン 11.0 から提供されている。JMO では日本語を付加したリストを JMO の Website (会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー) に掲載している。

3.2 安全性プロフィール概要の提示

安全性プロフィール概要を提示する目的は次のとおり。

- ・ AR/AE の分布を明らかにする
- ・ より深い分析が必要な分野を特定する

関連する医学的状態に伴う可能性のある用語のパターンが即時に認識できるようにデータを提示すべきである。この趣旨を実現するためには、用語の全リストの提示からデータマイニング手法などの洗練された統計学的手法法 (付録 6.1 項の ICH E2E : 薬剤安全性監視計画文書 (Pharmacovigilance Planning Document) を参照) がある。

JMO 注) 日本では医薬品医療機器総合機構の Website

(http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html) で ICH 関連情報を参照できる。

従来の標準的な方法は「器官分類 (Body System)」や「器官別大分類 (System Organ Class)」と「基本語」でデータを提示することであり、これは MedDRA の SOC と PT に相当する。しかし、前述した MedDRA の特性 (情報粒度、多軸構造など) により、この PT-SOC による方法は、出力する目的によっては他のデータ出力方法 (例えば、セカンダリー-SOC による出力、HLT や HLTG のグループ化用語を用いた表示など) も追加する必要があるかもしれない。例えば、類似の医学的状態が種々の報告語として記述されている場合、それらは下記のように区分されて表示される可能性がある。

- ・ 多数の異なる PT (シグナルが希釈される)
- ・ 異なるグループ用語
- ・ 異なる SOC
- ・ ユーザーが直感的に予期しない SOC (例えば、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」、SOC「傷害、中毒および処置合併症」、SOC「感染症および寄生虫症」)。次の例示を参照されたい。

例示

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」をプライマリー、SOC「心臓障害」をセカンダリーとする PT
PT「胸部不快感」(Chest discomfort)
PT「胸痛」(Chest pain)
PT「末梢性浮腫」(Oedema peripheral)

PT	「突然死」(Sudden death)
PT	「限局性浮腫」(Localised oedema)
PT	「心疾患による浮腫」(Oedema due to cardiac disease)
PT	「新生児末梢性浮腫」(Peripheral oedema neonatal)
PT	「心臓死」(Cardiac death)

JMO 注)Body System(器官分類)は COSTART で用いられていた分類、System Organ Class(器官別大分類)は WHOART および JART で用いられていた分類で、MedDRA も同じ System Organ Class(器官別大分類)を用いているが、内容は同一ではない。

3.2.1 プライマリー SOC による概観

この概観はデータ検索の第一段階として実施し、その後の更なる分析の計画に利用することを推奨する。

この手法は全ての事象を一覧し、SOC ごとの集団として認識するのに有用であろう。また、階層構造を用いれば、HLT や HLGT ごとの集団として確認される。小規模のデータセットでは、このプライマリーSOC による表示が必要で十分なものであるかもしれない。

目的：

- ・ 全事象を盛り込む（如何なる事象も除外しない）
- ・ 全データを MedDRA の階層構造を用いて表示する

方法：

HLGT、HLT および PT のプライマリーSOC によるデータの提示は標準的な表（臨床試験および市販後データ）および累積サマリー（市販後データ）で使用することができる。ラインリスト（臨床試験および市販後データ）もプライマリーSOC と PT で提示することができる。出力の目的によっては、プライマリーSOC と PT のみを使った表示が有用である：大規模なデータセットについては、SOC とともにグループ化用語（HLGT と HLT）による表示が望ましいかもしれない。表 4 はそのような出力の例示である。

表 4 .プライマリー SOC を利用したアウトプットの例示

SOC 「心臓障害」	22
HLGT 「不整脈」	
HLT 「上室性不整脈」	
PT 「心房頻脈」	22
LLT 「発作性心房頻脈」	9
LLT 「心房頻脈」	10
LLT 「発作性心房頻脈」	3
SOC 「臨床検査」	10
HLGT 「酵素検査NEC」	
HLT 「骨格筋および心筋検査」	
PT 「血中クレアチンホスホキナーゼMB増加」	10

LLT 「血中クレアチンホスホキナーゼMB増加」	2
LLT 「CPK-MB増加」	2
LLT 「血漿クレアチンホスホキナーゼMB増加」	5
LLT 「血清クレアチンホスホキナーゼMB増加」	1

JMO 注) 上記例示には日本語カレンシーフラグが N の用語が含まれているので注意されたい。

言語や文字体系の違いに関係なく SOC 順を同一とするために、SOC の国際合意順が決められた(表5 .参照)。この SOC の提示順は AR/AE 報告における各 SOC の相対的な重要度に基づいている。国際合意順を用いれば、例えば SPC や PSUR といった行政関連の機能に対応できるであろう (MedDRA 手引書および MedDRA ASCII ファイル参照)。データを交換する組織間ではデータの提示の際の SOC の順について合意しておく必要がある。

表5 .MedDRA の SOC 順 - 国際合意順と英語アルファベット順

MedDRA SOC 国際合意順 (バージョン 13.1)	MedDRA/SOC 英語アルファベット順 (バージョン 13.1)
感染症および寄生虫症	血液およびリンパ系障害
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	心臓障害
血液およびリンパ系障害	家族性および遺伝性障害
免疫系障害	耳および迷路障害
内分泌障害	内分泌障害
代謝および栄養障害	眼障害
精神障害	胃腸障害
神経系障害	一般・全身障害および投与部位の状態
眼障害	肝胆道系障害
耳および迷路障害	免疫系障害
心臓障害	感染症および寄生虫症
血管障害	傷害、中毒および処置合併症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	臨床検査
胃腸障害	代謝および栄養障害
肝胆道系障害	筋骨格系および結合組織障害
皮膚および皮下組織障害	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)
筋骨格系および結合組織障害	神経系障害
腎および尿路障害	妊娠、産褥および周産期の状態
妊娠、産褥および周産期の状態	精神障害
生殖系および乳房障害	腎および尿路障害
家族性および遺伝性障害	生殖系および乳房障害
一般・全身障害および投与部位の状態	呼吸器、胸郭および縦隔障害
臨床検査	皮膚および皮下組織障害
傷害、中毒および処置合併症	社会環境
外科および内科処置	外科および内科処置
社会環境	血管障害

グラフ表示（ヒストグラム、棒グラフ、円グラフなど）は結果を見る人の理解を助ける可能性がある。図 6 . と図 7 . はそのような提示の例示である。（図 6 と図 7 は付録 6.3 参照）

図 8a . と図 8b . はある化合物の二つの患者集団における提示である。それぞれの集団において、SOC と報告者別に分けて表示されている。対となっている棒グラフの上部のバー（青色）は消費者からの、下部のバー（赤色）は医療専門家からの報告を示している。より詳細な情報が必要な場合は、発現頻度の降順に PT で有害事象を表示すればよい。（図 8a と図 8b は付録 6.3 参照）

綿密な分析には、グループ化すべき用語を特定するために医学的専門知識が要求される。

利点：

- ・ データ分布の全体像を示し、より深い分析が必要性を考慮する可能性のある特別な関心領域を特定する手助けをする。
- ・ グループ用語は関連する PT を集合させ、関心のある医学的状态を特定することを容易にする。
- ・ 個々の PT は、重複カウントされないよう、一回だけ表示する。
- ・ プライマリーSOC による概観は、小規模のデータセットには適切な唯一の分析方法かもしれない。

限界：

- ・ 特定の医学的状态?症候群に関連する用語が異なる SOC に分類されている場合があるので、PT のプライマリーSOC 配置を基にしたこの方法では、ある医学的状态等に関係する用語のグループ化が不完全となる可能性がある。
- ・ MedDRA の用語配置ルールのため、事象によってはユーザーが予想する配置に見つからない場合もある。
- ・ 大規模なデータセットに適用した場合に、出力結果が冗長なものとなる可能性がある。

3.2.2 小規模データセットの概観提示

安全性プロフィールが小さな PT のリストで構成されている場合（例えば、臨床開発の初期のように）は、PT 表示ですること十分であるかもしれない。図 9 . はその事例である。（図 9 は付録 6.3 参照）

3.2.3 目的を絞った検索

関心のある医学概念をさらに調査する際、目的を絞った検索は有用である。例えば、規制当局からの問い合わせへの対応のために関心のある症例や事象の件数を確認するために目的を定めた検索を利用できる可能性がある。

以下のリストに示すような状況においては（注：このリストは全てではない）、利用者はプライマリーSOC による概観（3.2.1 項参照）に加えて、特別な検索の設計を必要とするかもしれない。

- ・ プライマリーSOC による出力で見られた内容について、さらに検討する場合
- ・ 既に特定されている安全性の懸案事項（例えば、既知の薬剤クラス効果、毒性試験・動物試験の結果、など）
- ・ 特別に関心のある事象のモニタリング
- ・ 規制当局などのからの質問への対応として

以下に目的を定めた検索のアプローチのオプションを示す。これらのアプローチの適用順は、利用できるリソース、専門知識、システムなどの要因によるであろう。

3.2.3.1 セカンダリーSOC 配置を用いた目的を絞った検索

この目的を定めた検索は、プライマリーSOC による概観（3.2.1 項参照）にセカンダリーSOC リンクを合わせることによって増補することができる。この方法の利用で、より包括的な“概観”が可能となり、MedDRA の多軸構造の利点（即ち、用語の医学的な相互関係）を最大限に利用できる。（表 10 は付録 6.3 参照）

方法：

セカンダリーSOC 配置を用いた目的を絞った検索の方法は、組織のデータベースの特性によって異なる可能性がある。

- ・ プライマリーとセカンダリーSOC 配置の双方を表示に含むように、SOC、HLGT、HLT を検索する。
- ・ セカンダリーSOC にリンクする PT をプログラムにより出力する。

表 11 プログラムによるプライマリー およびセカンダリーSOC による出力

SOC 「感染症および寄生虫症」

プライマリーSOC による集計

有害事象（MedDRA v13.1）	25mg 薬剤群 (N=44)	プラセボ群 (N=15)
SOC 「感染症および寄生虫症」	14 (31.8%)	4 (26.7%)
PT 「上気道感染」	5	2
PT 「副鼻腔炎」	3	0
PT 「尿路感染」	2	1
PT 「耳感染」	2	0
PT 「ウイルス感染」	2	0
PT 「気管支炎」	1	0
PT 「インフルエンザ」	1	0
PT 「限局性感染」	0	1

有害事象 (MedDRA v13.1)	25mg 薬剤群 (N=44)	プラセボ群 (N=15)
PT 「下気道感染」	1	0
PT 「肺炎」	1	0
PT 「歯膿瘍」	1	0

セカンダリ-SOC による集計 (上記と同じデータによる)

有害事象 (MedDRA v13.1)	25mg 薬剤群 (N=44)	プラセボ群 (N=15)
SOC 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」		
PT 「上気道感染」	5	2
PT 「副鼻腔炎」	3	0
PT 「気管支炎」	1	0
PT 「インフルエンザ」	1	0
PT 「下気道感染」	1	0
PT 「肺炎」	1	0
SOC 「感染症および寄生虫症」		
PT 「ウイルス感染」	2	0
PT 「限局性感染」	0	1
SOC 「腎および尿路障害」		
PT 「尿路感染」	2	1
SOC 「耳および迷路障害」		
PT 「耳感染」	2	0
SOC 「胃腸障害」		
PT 「歯膿瘍」	1	0

- ・ もしデータベースが自動的にセカンダリ-SOC の出力が出来ない場合は、可能な方法で検索を実施すべきである (例えば、プライマリーとセカンダリ-SOC に配置されている全ての個別の PT のリストを出力するプログラムの作成)。

例示

プライマリーおよびセカンダリーに SOC ヘリンクする PT のリストのプログラム
SOC 「眼障害」
HLGT 「視覚障害」
HLT 「視野障害」
PT 「半盲」
PT 「異名性半盲」
PT 「同名性半盲」
PT 「暗点」 （プライマリーSOC）
PT 「トンネル状視野」
PT 「ウートホフ現象」
PT 「視野欠損」
7つの PT の内6つは SOC 「神経系障害」がプライマリーSOC であり、SOC 「眼障害」をプライマリーとするものは1つである。

利点：

多軸リンクはグループ用語の有用性を高める。この方法は 3.2.1 の項で述べたプライマリーSOC のみでの集約による制約を打開するものである。

限界：

- ・ 一つの SOC もしくは HLGT/HLT に限定した表示のみであり、ある医学的状态に関連する全ての用語が含まれるとは限らない。
- ・ PT をプライマリーとセカンダリーの SOC で表示する方法では、用語を重複集計することとなる。

第4章 MedDRA 標準検索式 (SMQ)

4.1 SMQ とは

MedDRA 標準検索式 (SMQ) は安全性データの標準的な識別と検索を可能にする目的で開発された。

SMQ は製薬企業と規制当局の代表で構成されている CIOMS の SMQ-WG と ICH (MSSO と JMO を含む) の共同作業による成果物である。SMQ は、目的とする医学的状態または関心領域に関係する一つ以上の SOC からの MedDRA 用語のグループである。その用語グループには対象とする医学的状態あるいは関心領域に関連する徴候、症状、診断、症候群、身体所見、臨床検査および生理的検査データなどが含まれている。

MedDRA の利用者はある SMQ を利用する前に、その SMQ の内容を十分に理解し、アルゴリズムやウエイト付けのようなオプションを適切に利用するため、「MedDRA 標準検索式 (SMQ) 手引書」を注意深く読むことが必要である。

4.2 SMQ の利点

MedDRA を基本とした全ての検索式と同様、SMQ の利用者はデータベースの特徴、データ変換方法、コーディングルール、あるいは MedDRA バージョンなどを含むいくつかの要素が検索に影響することを理解すべきである。詳細は 3.1 の項を参照。

SMQ 利用の利点には下記のものがある：

- ・ 複数の治療領域にまたがって利用することが出来る。
- ・ 検索式は検証されていて、再利用が可能である。
- ・ 安全性情報の標準化された情報交換に利用できる。
- ・ 一貫性のあるデータ検索が可能である。
- ・ MSSO/JMO によってメンテナンスされている。

4.3 SMQ の限界

- ・ SMQ は全ての医学的概念あるいは安全性の問題をカバーしていない。
- ・ SMQ は開発段階でテストされているとはいえ、進化するものであり、使用経験で改良されていくものである。

4.4 SMQ の修正と組織独自の検索式

SMQ の内容や構造に如何なる修正を加えた場合は、もはや “SMQ” と称するのは適切でなく、“SMQ に基づく修正された MedDRA 検索式” と称されるべきである。詳細については 5.1 項の SMQ の修正の項を参照のこと。

組織の特別なニーズに対応して作成された検索式は如何なる場合でも SMQ と呼称されるべきではない。これは他の MedDRA ユーザーが使用する ICH で推奨している SMQ との

混同を確実に回避するためである。組織が作成する検索式の名称は、ICH が推奨する SMQ との混同される恐れがない呼称であれば、何れであっても差し支えない。

4.5 SMQ とMedDRA バージョン更新

それぞれの SMQ は特定の MedDRA バージョンと関係している。SMQ は MedDRA の各新バージョンの一部であり、MSSO/JMO によってメンテナンスされ、該当バージョンの用語に対応している。利用する SMQ のバージョンは検索対象データの MedDRA バージョンと常に一致しているべきである。

MedDRA でコーディングされたデータを検索する場合は、常に MedDRA と SMQ のバージョンを記録することが重要である。

MedDRA のバージョン更新時における SMQ の変更には下記のものが含まれる（但し、これに限定されない）。

- ・ PT の追加
- ・ PT のインアクティブ化（不活化：即ち、SMQ からの実質的な削除）
- ・ 用語の範囲の変更（例えば、狭域から広域への変更）
- ・ SMQ の再構成（例えば、SMQ 内の階層位置の変更）
- ・ 新規の SMQ の開発

SMQ に関する追加変更要請の詳細は MSSO の "Change Request Information" を参照されたい（付録の 6.1 項を参照）。各リリースバージョンの変更は新規バージョンの "What's New" 文書（最新情報）に記述されている。（変更情報の蓄積は該当 ASCII ファイルの "Term_addition_version" および "Term_last_modified_version" というフィールドに格納されている）。

JMO 注) SMQ を含む MedDRA の追加変更要請の詳細は「MedDRA/J 利用の手引き」を参照のこと。また、SMQ の ASCII ファイルの詳細は「MedDRA/J ASCII および差分ファイル情報」を参照のこと。

SMQ の MedDRA バージョンと検索対象の MedDRA バージョンが不一致であると予期せぬ結果を招くことがあり得るため、バージョンは同一であるべきである。例えば、過去のバージョンの SMQ をより新しいバージョンでコーディングされたデータに適用した場合、過去のバージョンの SMQ には含まれていない用語でコーディングされたデータは検索されない。

例示

データコーディングと SMQ のバージョンの不一致による結果
MedDRA バージョン 13.1 で「事故および損傷 (SMQ)」に PT「外傷性腎損傷」が追加されている。この PT を含んでいないバージョン 13.0 の SMQ を MedDRA バージョン 13.1 のデータベースに利用した場合、この PT でコーディングされたデータは検索されない。

4.6 過去データの変換が SMQ 利用に与える影響

他の用語集（例えば、COSTART）でコーディングされたデータを変換する方法も SMQ を利用した結果に影響を与える。2.1.2 項のデータ検索に及ぼすデータ変換方法の影響を参照のこと。

4.7 SMQ の追加変更要請

SMQ の有用性を改善する必要があると感じた場合は、MSSO/JMO への追加要請変更を提出することが奨められる。追加変更要請に際しては必要な理由（可能であれば裏付けるデータ）を添付すべきである。SMQ の追加変更要請の MSSO での処理は通常の MedDRA 用語の処理より長期間を必要とすることがある。

追加変更要請の前に、ユーザーは SMQ 手引書において、該当 SMQ の包含・除外基準を確認すべきである。

4.8 SMQ の利用ツール

MSSOのブラウザ（デスクトップブラウザおよびオンラインブラウザの何れも）では SMQの内容の検索と参照が可能で、その中にはSMQ記述（定義）および開発ノートなどの詳細も含まれる。全ての公表されているSMQに含まれている用語を展開したスプレッドシートがMSSOあるいはJMOのWebsiteから入手できる（付録 6.1項を参照）。このスプレッドシートからユーザーは自由に用語を取り込み、検索ツールで転用することができる。SMQ 関連のASCIIファイルの仕様は、各MedDRAバージョンで提供される「MedDRA ASCIIおよび差分ファイル情報」で確認できる。

JMO注) JMOが提供する検索ツール (MedDRA/J Browser V3.1.0およびオンラインブラウザ) でも同様のSMQの検索と参照は可能である。また、個々のSMQの内容を展開したスプレッドシートはJMOのWebsite (会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー) から取得できる。

SMQ 利用を技術的に支援するいくつかのシステムツールが MSSO の Website に紹介されている。

JMO 注) 現時点では、日本国内で同様のリストの提供はない。

4.9 SMQ の適用

SMQ は、情報粒度が細かく独自の特性をもつ MedDRA に対応して、関心ある特定の医学的状態を反映する全ての用語が確実に網羅されるよう開発されたツールである。

SMQ の利用者は、最初に、問いかけられた質問に利用可能な SMQ があるかどうかを SMQ のリストで確認すべきである。ある SMQ が利用可能と考えられたら「SMQ 手引書」の内容をチェックしてその SMQ の目的や定義を確認すべきである。同時にその SMQ に包含

されている用語を確認することが望まれる。

選定した SMQ を MedDRA でコーディングされたデータに適用した後に、検索結果（即ち、引き出されたデータ）を当初問いかけられた質問に照らし合わせて評価すべきである。検索結果のみではデータの評価は不十分であるかも知れない（例えば、発生頻度のみ）。SMQ によって特定された症例の評価基準を決定して文書で記録することは良い方法と言える。

一般的には“ノイズ”が含まれるため、分析対象とするより多くの症例/事象が検索されるであろう。このことは“広域”検索の場合がより明らかであるが、“狭域”検索でも一般的に観察される（4.10.1 項参照）。

4.9.1 臨床試験

SMQ を安全性の概略がまだ十分に明確ではない時点での臨床試験、特に集積されたデータに用いることはできる。この場合、全てではないが多くの SMQ を、可能であればルーチンの用いることができる。

逆に、前もって特定されている関心の対象（例えば、非臨床試験データあるいは薬効群から）を確認するため、関連する SMQ を用いることもできる。

例示

目的とする安全性の研究
目的とする安全性試験のデータ分析方法を検討する場合は、対象とする事象を集積するために、特定の SMQ の狭域検索用語を適用することを検討しても良い。

4.9.2 市販後

4.9.2.1 焦点を絞った検索

特定の SMQ あるいは SMQ の組合せを利用することによって、更なる医学的評価が必要とされる症例を検索することができる

例示

新たに想定された安全性シグナル
新規の HIV 治療薬についての安全性シグナルとして“膦炎”が浮かびあがった。SMQ「急性膦炎」をデータに適用して検索できる。

4.9.2.2 シグナル検出

SMQ に包含される全ての PT のセットをシグナル検出に適用できるかもしれない。あるいは、シグナル値の希釈を少なくするために、狭域検索用語の使用、あるいはより特定した階層の SMQ（即ち、特定のサブ SMQ）を適用することを考慮するべきかもしれない。

4.9.2.3 個別症例での警告

SMQ は緊急評価を必要とする症例の発生を警告する”watch list”（例えば、自動化された通知システムの構築）として利用できるかもしれない。

例示

個別症例での警告
ある医学的問題が合意されたリスクマネジメントプランの一部として規制当局に連絡が必要な対象とされている。関連する SMQ の狭域検索用語あるいは特定の階層レベル SMQ が対象となる可能性のある症例を特定することに利用できるかもしれない。

4.9.2.4 定期報告

SMQ は定期的な安全性報告において特定の安全性問題を継続的に評価するために関連する症例を集約することに適用できる可能性がある。また、これ以外に SMQ は定期報告において、その他のルーチンな集約データ（例えば、効果欠如の報告）の評価にも有用かもしれない。

4.10 SMQ の検索オプション

SMQ の中には、検索をより特異的にするオプションを有しているものがある。最も一般的なものは「狭域」および「広域」検索用語を使用するオプションである。広域検索は「広域」と「狭域」の両方の検索用語を含むと定義されている。

階層構造（即ち、一つ以上のサブ検索を持つこと）を有する SMQ もある。その他にはアルゴリズムを持つものがあり、その 1 例（全身性エリテマトーデス（SMQ））では徴候、症状、臨床検査結果にウエイト付けをして症例特定を支援している。

4.10.1 狭域検索と広域検索

ほとんどの SMQ は、「狭域」と「広域」の PT のサブセットを持っている。「狭域」の PT 用語は、関心の対象となった事象を特定するより高い蓋然性（高特異性）を有しており、一方「広域」用語は、これに加えて可能性がある事象を特定する（感度が高い）ことを意図したものである。広域用語によって検索された事象は、更なる評価によって、関心の対象ではないとされる可能性がある。ユーザーは提起されている課題にとって最も適切な検索方式（狭域あるいは広域）を選択することができる。

対象とする薬剤が開発の初期段階、あるいは市販直後である場合は、広域検索の適用が推奨されるかもしれない。

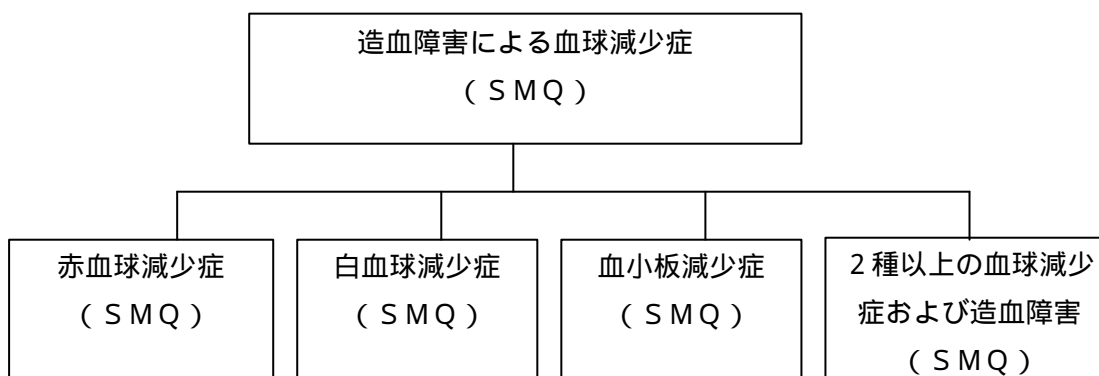
例示

広域検索の適用
もし「乳酸アシドーシス (SMQ)」を用いて提起された乳酸アシドーシスのシグナルを評価する場合、狭域用語は明確に診断され報告された事象を特定することができる、しかし、徴候や症候として報告された事象は検索されないであろう。もし、明確な診断を伴わない症例（しかし主として徴候および症候が報告されている）を検索する必要があると考えるのであれば、広域検索（即ち、狭域検索用語および広域検索用語）を適用すべきである。

4.10.2 階層構造

かなりの数の SMQ は階層構造（特異性で分割された一つ以上のレベルのサブ SMQ）を持っている。ユーザーは提起された課題に最も適切な検索あるいはサブ SMQ の組合せを選択することが可能である。

「SMQ 手引書」には、階層構造を持つ SMQ の適切な利用をガイドする「説明の注釈」が記載されている。階層構造を持つ「造血障害による血球減少症 (SMQ)」の例示を下記に図示する。



例示

階層構造を持つ SMQ の利用
対象とする医学概念は血小板減少症である。「造血障害による血球減少症 (SMQ)」は他の造血細胞系の減少（例えば、「白血球減少症 (SMQ)」）のサブ SMQ が含まれているため、非常に広範である。従って、この場合はサブ SMQ の「血小板減少症 (SMQ)」を選択することが適切である。

4.10.3 アルゴリズムを持つ SMQ

アルゴリズムは用語の組合せを提供するが、それらが同一症例で検索された場合は、単独で広域用語が検索された場合より高度に対象の症例が特定されたということになる（下記の表を参照）。アルゴリズムを持つ SMQ の広域用語はカテゴリーに分割されていて、器官特有の徴候や症状、臨床検査用語などにグループ化されている（広域用語は B、C、D な

どにカテゴリー化されている)。従って、アルゴリズムの利用は多量の“ノイズ”(即ち該当しない症例)を減少させる。

アルゴリズムを持つ SMQ をアルゴリズムなしに利用(即ち、単に狭域と広域検索として適用)した結果はアルゴリズムを利用した結果とは異なる。

例示

アルゴリズムを有する SMQ の例示「アナフィラキシー反応 (SMQ)」*		
カテゴリー-B 上気道 / 呼吸器系	カテゴリー-C 血管浮腫 / 蕁麻疹 他	カテゴリー-D 心血管系 / 低血圧
PT 「急性呼吸不全」	PT 「アレルギー性浮腫」	PT 「血圧低下」
PT 「気管支浮腫」	PT 「紅斑」	PT 「収縮期血圧低下」
PT 「喘息」	PT 「血管浮腫」	PT 「拡張期血圧低下」

アルゴリズム

- ・ カテゴリー-A : 狭域検索用語(上記の表には含まれていない)を持つ症例
- ・ あるいは、「カテゴリー-B の用語」および「カテゴリー-C の用語」の両方を持つ症例
- ・ あるいは、「カテゴリー-B の用語」または「カテゴリー-C の用語」のいずれかと、「カテゴリー-D の用語」の両者を持つ症例

* 表中には各カテゴリーの一部の用語をリストしている

SMQ「全身性エリトマトーデス」はアルゴリズムを持つ SMQ で、同時に用語に重み付けを与えており(例えば、PT「胸水」は“3”)、ウェイトの合計が“6”を超えると該当症例であることを示唆するものである。

全てのソフトウェアがアルゴリズム SMQ の機能をサポートしている訳ではない。

4.11 SMQ と MedDRA のグループ用語

MedDRA のグループ用語 (HLT、HLGT) を利用した検索結果は関連する SMQ を利用した検索結果とは異なるかもしれない。

例示

SMQ とグループ用語の比較
不整脈が検証すべき対象である(例えば、全データからのプライマリー-SOC での評価結果で)。HLGT「不整脈」の下位の PT のみで検索を実施したものと、「不整脈 (SMQ)」を使用して検索した結果とを比較すると、HLGT の場合より SMQ を使用した場合の方が多くの症例を検索するであろう、それは SMQ には臨床検査などの他の SOC からの用語が含まれているからである。

第5章 個別対応の検索

MedDRA は上述のとおり種々の検索ツールを提供している。しかしながら、個別対応の検索が必要とされる状況はありえる。

5.1 SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式

SMQ は少しでも修正すると標準ではなくなるので、やむを得ない理由のない限り SMQ に含まれている用語や構造を変更してはならない(4.4 項参照)。

いかなる修正であれ、SMQ を修正した場合は“SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式”と呼ぶべきである。オリジナルの SMQ からのいかなる修正点も記録しておくべきである。

SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式を継続的に利用するのであれば、バージョン更新とその検索式のメンテナンスは修正を実施した組織の責任である。

例示

例示：SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式	
PT の追加が必要な場合	薬効の欠如を調査している製品が薬剤と医療機器の組合せであった場合、「効果の欠如(SMQ)」には PT 「医療機器不具合」が含まれていない。検索を実施する際に PT 「医療機器不具合」を加えることが示唆される。
	ある製品の認知症に関する安全性のシグナルを調査している場合で「認知症(SMQ)」を利用することを望んでいる。特定の製品については PT 「注意力障害」を追加する必要があるかもしれない。
PT を削除する場合	低血圧と失神が良く知られている抗精神病薬の QT 延長について調査されている。「トルサード ドポアント/QT 延長(SMQ)」の広域検索を利用する際に、検索結果の“ノイズ”を防止するため PT 「失神」を除外したいと思うかもしれない。
SMQ 用語の範囲(狭域あるいは広域)を変更する場合	DRESS 症候群を含めた重篤な皮膚の有害事象についてある医薬品を調査している。「重症皮膚副作用(SMQ)」には、DRESS 症候群がリンクする PT 「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹」は狭域検索用語ではなく広域検索用語として収載されている。この検索において、PT 「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹」を狭域検索用語として含めることが有用(適切)かもしれない。

5.2 個別対応 (Customized) 検索式

MedDRA でコーディングされたデータに個別対応検索式を作成する場合には多くの考慮すべき事項がある。

- 個別対応検索式作成責任者には下記の要件が必要である。
 - 医学的知識を持っていること
 - MedDRA の構造と特性 (例えば、階層構造、多軸性) と MedDRA のグループ全般の内容 (SOC、HLGT、HLT) の知識があること
 - 検索対象データの特徴と構造を理解していること
- 検索の特異性を定義すべきである
- 最初は対象の事象に関連する SOC に焦点をあてるべきである。例えば、腎臓の状態に関する個別対応検索は SOC 「腎および尿路障害」から開始すべきである。
- 多軸構造をとっていない SOC (「臨床検査」、「外科および内科処置」、「社会環境」) は常に確認が必要である。加えて、特定の臓器を代表しない SOC (例えば、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、「妊娠、産褥および周産期の状態」) 中の関連用語を調べることは有用かもしれない。
- 下記の方法で検索用語を特定することが有用である。
 - MedDRA を “Bottom-up” 方式で関連する用語を特定する (例えば、最初に LLT や PT レベルで関連用語を見つけ、上層展開する)
 - MedDRA を “Top-down” 方式で関連する用語で特定する (即ち、SOC レベルから始めて階層を介して下層展開する)
- 多軸の関連付けのある用語ではセカンダリーリンクから追加の関連検索用語を見つけることを考慮されたい、例えば、PT 「呼吸困難」はプライマリーリンクとして他の症状と共に SOC 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」にあるが、同時に他の心臓関連の症状の PT と共に SOC 「心臓障害」にも見られる。
- 可能な場合はグループ用語 (HLT、HLGT) を取り込む (2.4.1 項参照)。
- 通常、検索式は PT とグループ用語で記述される。非常に特殊な概念 (例えば、菌種) が必要でなければ、検索式の組み立てに LLT を利用することは避ける。
- 将来の使用のために個別対応検索式を保存することを考慮すること、即ち、MedDRA のバージョン変更によるメンテナンスが必要となる。
- 他の MedDRA ユーザーにも有用である可能性がある個別対応検索式は、新たな SMQ の開発の可能性があるので、MSSO への提出 (追加変更要請として) が考えられる。

第6章 付録

6.1 参考情報へのリンク (JMO 提供版)

参考情報	リンク
MedDRA 用語選択：考慮事項(PTC 文書)	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー
ICH 国際医薬用語集手引書	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー
MedDRA 標準検索式 (SMQ) 手引書	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー
小児および性別用語リスト	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー
MedDRA 用語追加変更要請	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー
オンライン MedDRA/J 検索ツール	https://www.jmo.gr.jp/jmo/servlet/mdrLoginTop
MedDRA/J Browser (デスクトップ ブラウザー)	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php ダウンロード
SMQ スプレッドシート(バージョンごと)	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー
バージョン管理に関する MSSO の 勧告文書	http://www.sjp.jp/~jmo_new2006/php/indexj.php 会員へのお知らせ - ドキュメントライブラリー

JMO のサイトへのアクセスには ID/PW が必要です。

6.2 ICH Points to Consider Working Group **メンバー**

6.2.1 **現在の** ICH Points to Consider Working Group **メンバー**

所属	メンバー
Commission of the European Communities	Morell David
	Carmen KreftJais
European Federation of Pharmaceutical Industries Associations	Hilary Vass**
	Christina Winter*
Health Canada	Alison Langevin
	Lynn Macdonald
Japanese Maintenance Organization	Osamu Handa
	Yasuo Sakurai
	Reiji Tezuka
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association	Yo Tanaka
MedDRA MSSO	Patricia Mozzicato
Ministry of Health, Labour and Welfare	Wakako Horiki
	Daisuke Tanaka
Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	Susan M. Lorenski
	JoAnn Medbery
US Food and Drug Administration	John (Jake) Kelsey*
	Toni Piazza-Hepp

* Current co-Rapporteurs

** Acting Rapporteur for June 2010 meeting of Working Group

6.2.2 過去の ICH Points to Consider Working Group メンバー

所属	メンバー
Commission of the European Communities	Dolores Montero
European Federation of Pharmaceutical Industries Associations	Barry Hammond†; Reinhard Fescharek†
Health Canada	Heather Morrison; Michelle Séguin; Heather Sutcliffe; Bill Wilson
Japanese Maintenance Organization	Akemi Ishikawa; Yuki Tada
Japan Pharmaceutical Manufacturers Association	Takayoshi Ichikawa; Akemi Ishikawa; Satoru Mori; Yasuo Sakurai; Kunikazu Yokoi
MedDRA MSSO	JoAnn Medbery
Ministry of Health, Labour and Welfare	Tamaki Fushimi; Kazuhiro Kemmotsu; Tatsuo Kishi; Chie Kojima; Emiko Kondo; Kemji Kuramochi; Tetsuya Kusakabe; Kaori Nomura; Yoshihiko Sano; Kenichi Tamiya; Takashi Yasukawa; Manabu Yamamoto; Nobuhiro Yamamoto
Pharmaceutical Research and Manufacturers of America	David Goldsmith; Sidney Kahn; Margaret M. Westland†
US Food and Drug Administration	Miles Braun; Andrea Feight; Brad Leissa

† Former Rapporteur

6.3 图表 (Figures)

OTHER TERMINOLOGY PREFERRED TERMS	No. of EVENTS	MEDDRA VERSION 13.1 PREFERRED TERMS	No. of EVENTS
Infection	15	Upper respiratory tract infection Nasopharyngitis Infection Lower respiratory tract infection Skin infection	7 2 1 4 1
Abdominal pain	9	Abdominal pain Abdominal pain upper Abdominal tenderness	4 3 2
Accidental injury	4	Injury Skin laceration Joint sprain Back injury	1 1 1 1

Figure 1 – How data coded to a single PT from another terminology may be expressed by several PTs in MedDRA

	OTHER TERMINOLOGY		MedDRA Version 13.1	
Reported Event (% subjects)	Coded Term (% subjects)	Body System/SOC (% subjects)	PT (% subjects)	SOC (% subjects)
Hyperglycaemia (4.1)	Hyperglycemia (10.5)	Metabolism & nutritional disorders (10.5)	Hyperglycaemia (4.1)	Metabolism & nutrition disorders (4.1)
Increased blood sugar (2.7)				
Glucose increased (2.2)			Blood glucose increased (6.4)	Investigations (6.4)
Blood glucose high (1.0)				
Increasing glucoses (0.5)				

Figure 2 – Multiple MedDRA terms may be used to code similar medical conditions included in a “disorder SOC”; associated laboratory findings are in SOC Investigations

MedDRA Version 13.0	Number of Events at PT Level
Facial palsy (PT)	15
VIIth nerve paralysis	5
MedDRA Version 13.1	Number of Events at PT Level
Facial palsy (no longer a PT)	0
VIIth nerve paralysis	20

Figure 3 – In MedDRA Version 13.0, Facial palsy was a PT and in Version 13.1 it was demoted to an LLT

SOC Cardiac disorders	22
HLGT Cardiac arrhythmias	
HLT Supraventricular arrhythmias	
PT Atrial tachycardia	22
LLT Paroxysmal atrial tachycardia	9
LLT Tachycardia atrial	10
LLT Tachycardia paroxysmal atrial	3
SOC Investigations	10
HLGT Enzyme investigations NEC	
HLT Skeletal and cardiac muscle analyses	
PT Blood creatine phosphokinase MB increased	10
LLT Blood creatine phosphokinase MB increased	2
LLT CPK-MB increased	2
LLT Plasma creatine phosphokinase MB increased	5
LLT Serum creatine phosphokinase MB increased	1

Figure 4 – Primary SOC output listing - example

MedDRA Version 13.1 English Alphabetical Order	MedDRA Version 13.1 Internationally Agreed Order
Blood and lymphatic system disorders	Infections and infestations
Cardiac disorders	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Congenital, familial and genetic disorders	Blood and lymphatic system disorders
Ear and labyrinth disorders	Immune system disorders
Endocrine disorders	Endocrine disorders
Eye disorders	Metabolism and nutrition disorders
Gastrointestinal disorders	Psychiatric disorders
General disorders and administration site conditions	Nervous system disorders
Hepatobiliary disorders	Eye disorders
Immune system disorders	Ear and labyrinth disorders
Infections and infestations	Cardiac disorders
Injury, poisoning and procedural complications	Vascular disorders
Investigations	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Metabolism and nutrition disorders	Gastrointestinal disorders
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Hepatobiliary disorders
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Skin and subcutaneous tissue disorders
Nervous system disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Renal and urinary disorders
Psychiatric disorders	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Renal and urinary disorders	Reproductive system and breast disorders
Reproductive system and breast disorders	Congenital, familial and genetic disorders
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	General disorders and administration site conditions
Skin and subcutaneous tissue disorders	Investigations
Social circumstances	Injury, poisoning and procedural complications
Surgical and medical procedures	Surgical and medical procedures
Vascular disorders	Social circumstances

Figure 5 – The alphabetical SOC order (in English) and the Internationally Agreed Order of SOCs

Figure 1
Relative frequency of events per primary SOC

Author
 16NOV2005

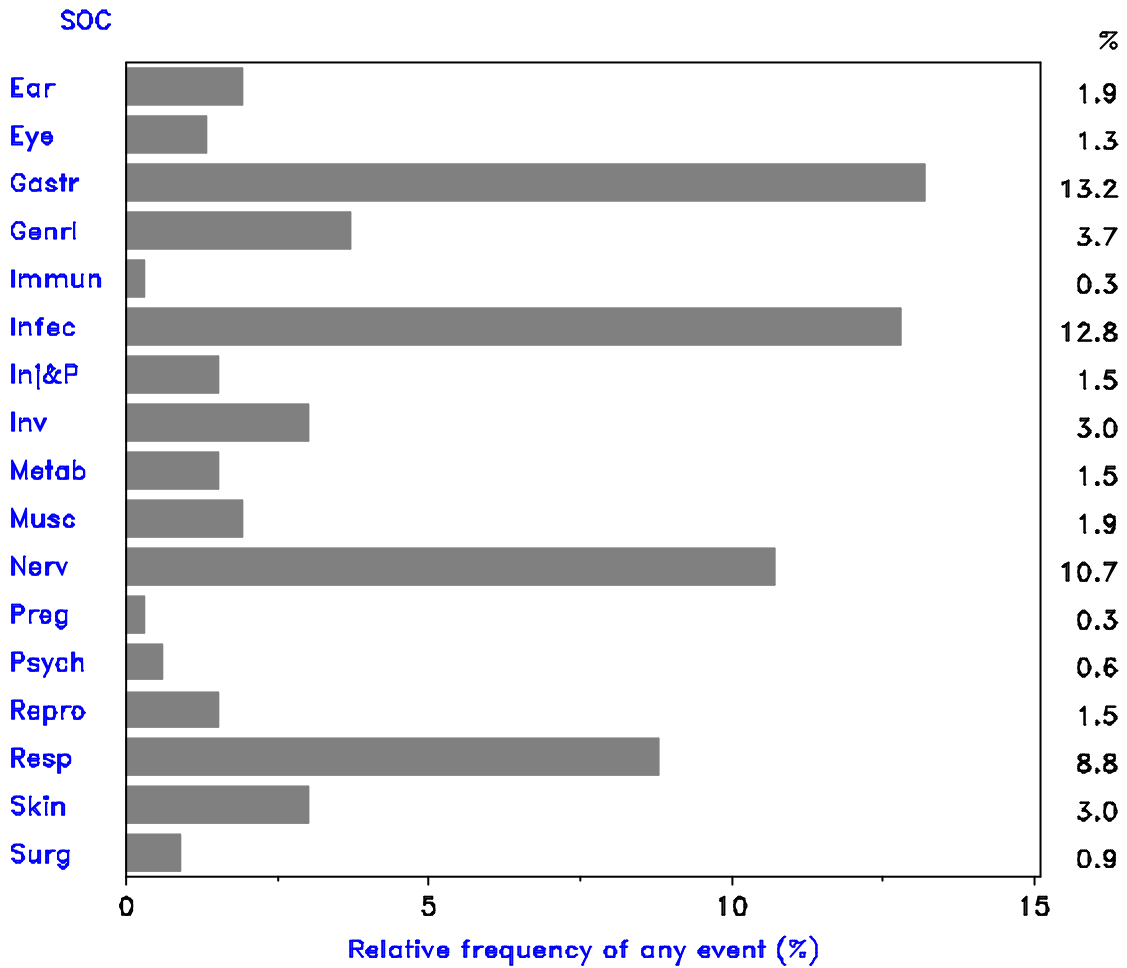


Figure 6 – Example of a graphical display (frequency by primary SOC)

Figure 2
Relative frequency of events per primary [1] and per secondary [2] SOC

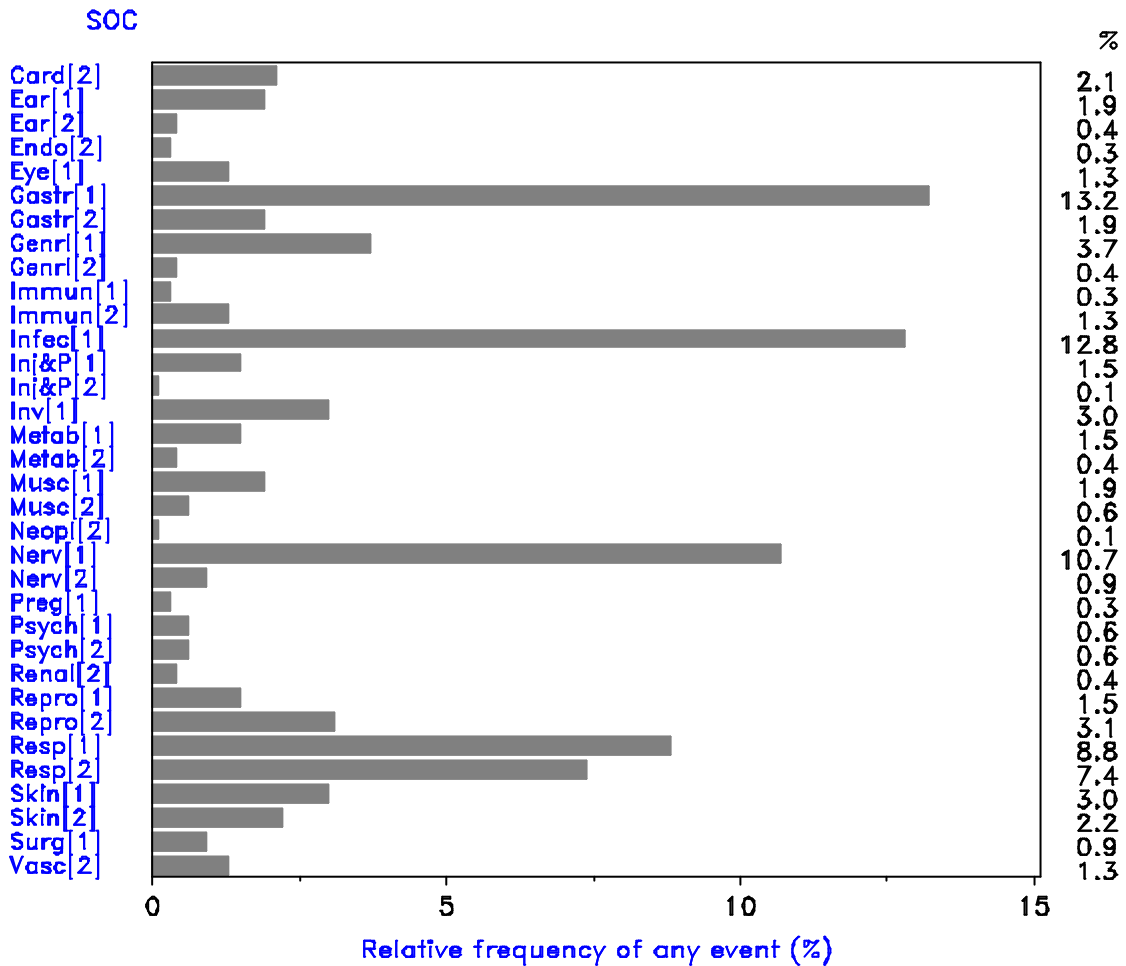


Figure 7 – Example of a graphical display (frequency by primary and secondary SOC)

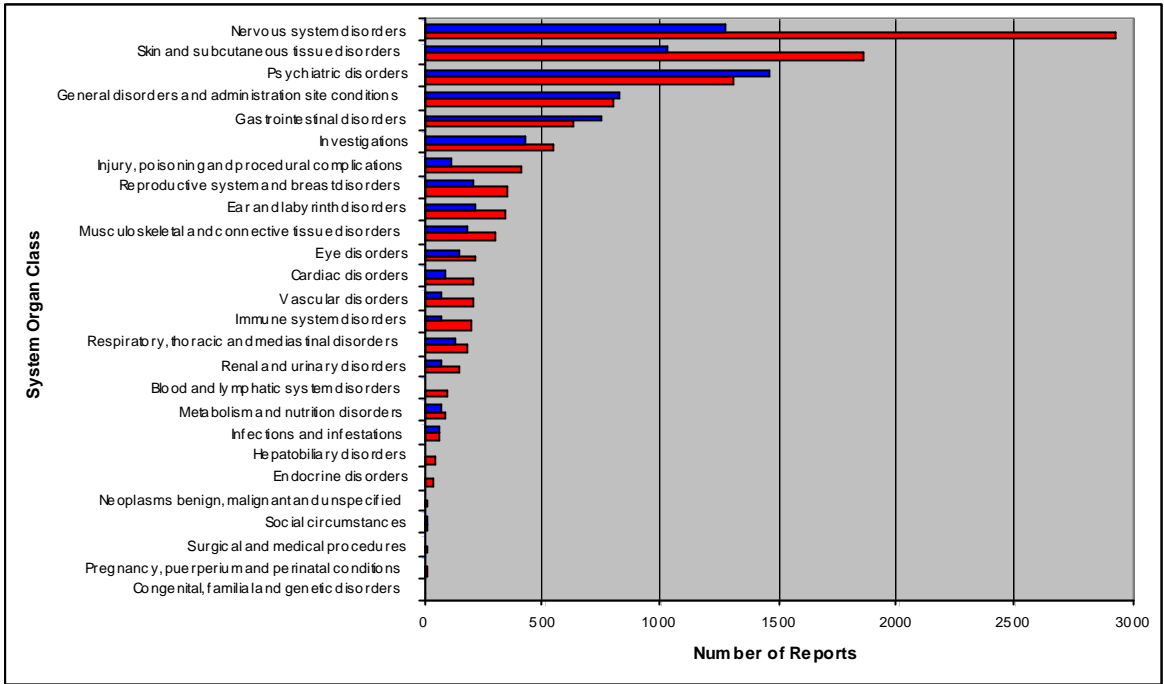


Figure 8a – The upper bar of each pair represents numbers of reports from Consumers (blue) and the lower bar reports from Health Care Professionals (red) (Population 1)

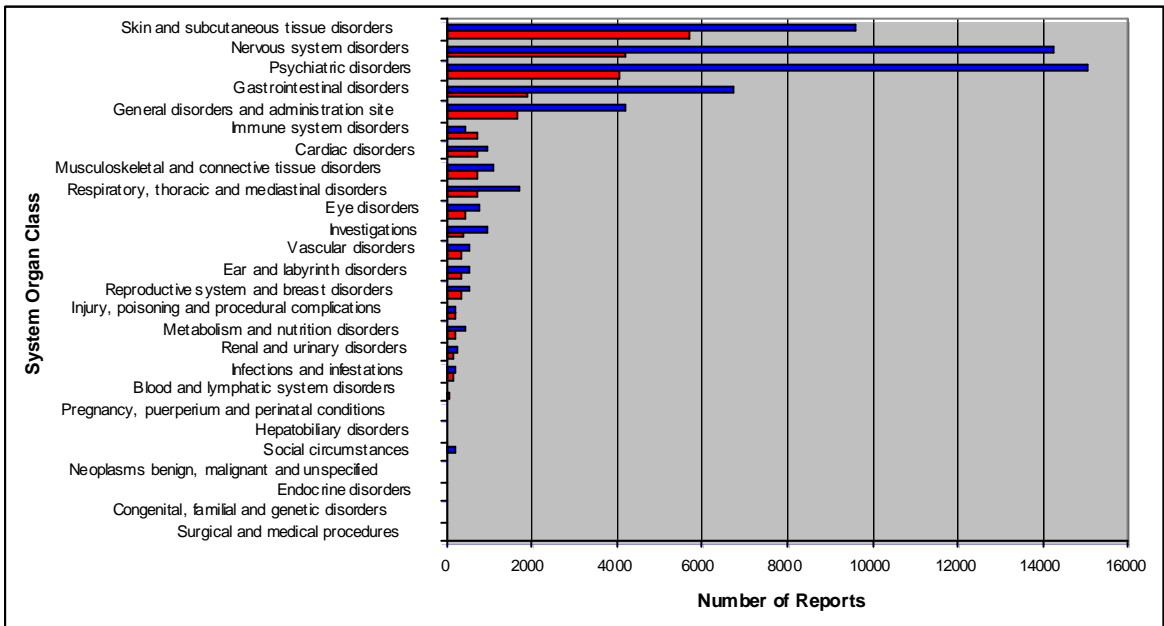


Figure 8b – The upper bar of each pair represents numbers of reports from Consumers (blue) and the lower bar reports from Health Care Professionals (red) (Population 2)

Most Frequent On-Therapy Adverse Events
 PTs sorted by relative risk

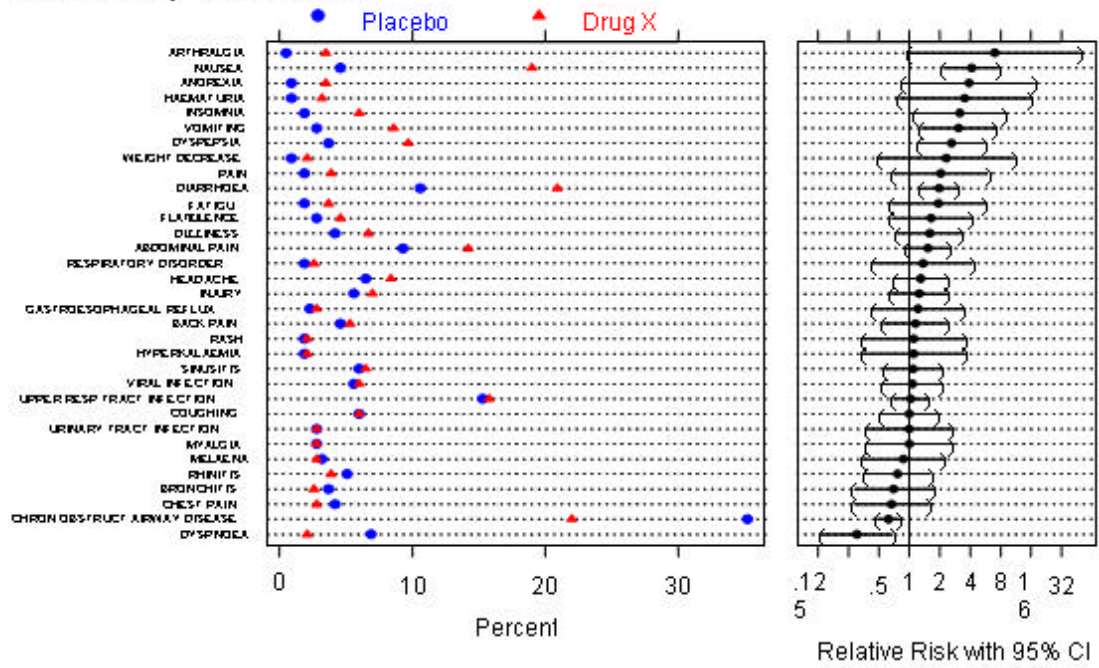


Figure 9 – For a small dataset, a display of PTs may be adequate

Incidence of treatment-emergent adverse events coded by MedDRA 13.1

Population: Patients Valid for Safety

System Organ Class		Active		Control	
High Level Term		(N=21)		(N=19)	
Preferred Term					
Any System Organ Class					
Any High Level Term					
	Any event	3	14.3%	1	5.3%
Cardiac disorders					
Any High Level Term					
	Any event	2	9.5%	1	5.3%
Ventricular arrhythmias and cardiac arrest					
	Any event	2	9.5%	1	5.3%
	[2] Sudden death	2	9.5%	1	5.3%
General disorders and administration site conditions					
Any High Level Term					
	Any event	3	14.3%	1	5.3%
	Any primary path	2	9.5%	1	5.3%
Death and sudden death					
	Any event	2	9.5%	1	5.3%
	Any primary path	2	9.5%	1	5.3%
	[1] Sudden death	2	9.5%	1	5.3%
Febrile disorders					
	Any event	2	9.5%	0	0.0%
	[2] Postoperative fever	2	9.5%	0	0.0%
Injury, poisoning and procedural complications					
Any High Level Term					
	Any event	2	9.5%	0	0.0%
	Any primary path	2	9.5%	0	0.0%
Non-site specific procedural complications					
	Any event	2	9.5%	0	0.0%
	Any primary path	2	9.5%	0	0.0%
	[1] Postoperative fever	2	9.5%	0	0.0%

Note: Sorted first by System Organ Class (alphab. order), then by High Level Term (alphab. order), then by Preferred Term (alphab. order).

Note: The table presents MedDRA terms of all paths.

Note: [1] means primary path, [2] means secondary path.

Figure 10 – Primary and secondary SOC output

SOC Infections and infestations

Primary SOC Analysis

Adverse Event (MedDRA v13.1)	25 mg MyDrug (N=44)	Placebo (N=15)
SOC Infections and infestations	14 (31.8%)	4 (26.7%)
PT Upper respiratory tract infection	5	2
PT Sinusitis	3	0
PT Urinary tract infection	2	1
PT Ear infection	2	0
PT Viral infection	2	0
PT Bronchitis	1	0
PT Influenza	1	0
PT Localised infection	0	1
PT Lower respiratory tract infection	1	0
PT Pneumonia	1	0
PT Tooth abscess	1	0

Secondary SOC Analysis (same data as above)

Adverse Event (MedDRA v13.1)	25 mg MyDrug (N=44)	Placebo (N=15)
SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
PT Upper respiratory tract infection	5	2
PT Sinusitis	3	0
PT Bronchitis	1	0
PT Influenza	1	0
PT Lower respiratory tract infection	1	0
PT Pneumonia	1	0
SOC Infections and infestations		
PT Viral infection	2	0
PT Localised infection	0	1
SOC Renal and urinary disorders		
PT Urinary tract infection	2	1
SOC Ear and labyrinth disorders		
PT Ear infection	2	0
SOC Gastrointestinal disorders		
PT Tooth abscess	1	0

Figure 11 – Programmed primary and secondary SOC outputs