

# **MedDRA®データ検索及び提示： 考慮事項**

***Release 2.0***  
**MedDRA バージョン12.0 対応**

**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**

**2009年4月1日**

© Copyright ICH Secretariat (c/o IFPMA)

Copying is permitted, with reference to source, but material in this publication may not be used in any documentation or electronic media which is offered for sale, without the prior permission of the copyright owner.

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

©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。

また、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

1	はじめに.....	3
1.1	本文書の目的.....	4
1.2	MedDRA の用途.....	4
1.3	背景.....	5
1.4	適用範囲.....	6
2	一般原則.....	6
2.1	原データの質.....	6
2.1.1	データ変換における留意点.....	6
2.1.2	データ検索に及ぼすデータ変換方法の影響.....	7
2.2	データ検索と提示プロセスの文書化.....	7
2.3	組織独自のデータの特徴.....	8
2.4	データ検索と提示に影響を及ぼす MedDRA の特徴.....	9
2.4.1	グループ用語：HLGT および HLT.....	9
2.4.1.1	グループ用語にリンクする用語の確認.....	9
2.4.2	情報粒度（Granularity）.....	10
2.4.3	多軸性（Multi-axiality）.....	10
2.4.3.1	プライマリーSOC への関連付けのルール.....	11
2.4.3.2	非多軸 SOC.....	11
2.4.3.3	臨床に関連ある PT.....	11
2.4.3.4	臨床検査の結果.....	13
2.5	MedDRA バージョン管理.....	13
3	検索式と検索の概論.....	16
3.1	MedDRA データ検索の一般原則.....	16
3.1.1	グラフによる表示.....	16
3.1.2	特異的な患者の小母集団.....	16
3.2	安全性プロフィール概要の提示.....	17
3.2.1	プライマリーSOC による概観.....	18
3.2.2	小規模データセット概要の提示.....	22
3.2.3	目的を絞った検索.....	22
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.....	23
4	MedDRA 標準検索式.....	25
4.1	SMQ とは.....	25
4.2	SMQ の利点.....	25
4.3	SMQ の限界.....	25
4.4	SMQ の修正.....	26
4.5	SMQ と MedDRA のバージョン.....	26
4.6	過去データの変換が SMQ 利用に与える影響.....	27
4.7	SMQ の追加変更要請.....	27
4.8	SMQ の利用ツール.....	27
4.9	SMQ の適用.....	28
4.9.1	臨床試験.....	28
4.9.2	市販後.....	29
4.9.2.1	予想されるあるいは既知の安全性事案.....	29
4.9.2.2	シグナル検出.....	29
4.9.2.3	個別症例での警告.....	29
4.9.2.4	定期報告.....	29
4.10	SMQ の検索オプション.....	29
4.10.1	狭域検索と広域検索.....	30
4.10.2	階層構造.....	30
4.10.3	アルゴリズムを持つ SMQ.....	31

4.11	SMQ と MedDRA のグループ用語.....	32
5	カスタマイズした検索 .....	32
5.1	SMQ の修正.....	32
5.1.1	SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式.....	32
5.1.2	SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式の事例.....	33
5.1.2.1	PT の追加が必要な場合.....	33
5.1.2.2	PT を削除する場合.....	33
5.1.2.3	SMQ の用語の範囲 (狭域あるいは広域) を変更する場合 .....	33
5.2	個別対応 (ad hoc) 検索式.....	33
6	Appendices:.....	36
6.1	現在の ICH Points to Consider WG メンバー.....	36
6.2	過去の ICH Points to Consider WG メンバー .....	37
6.3	図 ( Figures ) .....	39

## 1 はじめに

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)<sup>1</sup>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、報告された症状、徴候および疾患等に対して用語を選択する方法や、評価のためにデータを検索する方法に一貫性がなければ、この用語集をもってしても、過去に経験した様々な問題点を改善することは期待できない。

MedDRA は、医薬品規制上のあらゆる過程で利用できるよう医学的に検証された医学用語集として開発された<sup>2</sup>。報告者の用語 (verbatim term) を正確に捉えるために、MedDRA には極めて多数の下層語 (Lowest Level Term: LLT) と呼ばれる用語が収載されている。多数の LLT が結果として多数の基本語 (Preferred Term: PT) を生み出しており、この概念は「granularity : 情報粒度」や「specificity : 特異性」と良く表現される。

高い粒度 (情報粒度が細かい) を持つ用語集は、データ入力における解釈 (読み替え) の必要性を最小限にする。しかし、入手したデータを分類することは、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に役に立つ、最も理解しやすく、かつ再現性のある方法でデータを検索、順序付け、提示するというデータマネジメントプロセスの一部でしかない。そのため、MedDRA の開発では、データ検索を向上させるよう高位語 (High Level Term: HLT) および高位グループ語 (High Level Group Term: HLGT) と呼ばれるグループ用語を情報検索のための構造として設け、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分類することを可能にしている。さらに、MedDRA の特徴である多軸構造によって PT を一つ以上の器官別大分類 (System Organ Class : SOC) に関連付けることを可能とし、プライマリーまたはセカンダリーの異なるルートからのデータ検索ができる柔軟性を与えている。これらの MedDRA の特徴はデータ検索に対する適切な“最初のアプローチ”を可能にしているが、MedDRA の複雑性により、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。MedDRA の改訂に伴って更新される予定であり、MedDRA 用語集に付随する文書である。本文書に記載されている原則は、ユーザーが

---

<sup>1</sup> MedDRA とは、英語バージョンとすべての翻訳バージョンを意味しており、国際維持管理機関 (Maintenance and Support Services Organization: MSSO) または日本維持管理機関 (Japanese Maintenance Organization: JMO) のいずれかで維持管理されている。

<sup>2</sup> ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) バージョン 12.0 手引書 (Introductory Guide) : MSSO/JMO の Website から取得可能 (ID/PW 必要)。

「*MedDRA 用語選択：考慮事項 (MedDRA Term Selection: Points to Consider)*」の原則に従ってデータ入力(即ちコーディング)している場合に最も効果的な結果をもたらす。

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、メンテナンスが行われている。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 Appendices の 6.1 項と 6.2 項を参照)。

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提供することを目指したものである。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具体的な例は MedDRA バージョン 12.0 に基づいたものであり、読者の理解を容易にすることを目的としている。本書の例示は規制当局が求める要件を示したものではない。本文書は幅広い経験を反映して作成されたものである。MedDRA でコーディングされたデータの検索と提示の経験が増すに従い、本文書は追加記載され、変更することが期待される。

文章中に引用されている図は Appendix の 6.3 項としてまとめた。

JMO 注) 英語版ではすべ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すべての図表を末尾に掲載した。

## 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、出力の正確性と一貫性を得るため、データ検索には種々の選択肢があることへの理解を促進することである。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独自のカスタマイズした方法が必要となるかもしれない。担当者は「*MedDRA 用語選択：考慮事項*」であるいは企業独自のコーディングガイドに記述されている用語選択オプションを考慮するべきである。

再現性の確保と理解しやすさのため、MedDRA の利用組織は、組織内のデータ検索と出力の方針、方法、品質保証プロセスなどを、独自のガイドラインとして文書化することが推奨され、その基本的考え方は本文書と整合性がとれている必要がある。

## 1.2 MedDRA の用途

- ・ 安全性データの検討、分析および要約を目的として、報告用語を医学的に意味のある分

類に集約すること

- ・ 臨床情報および安全性情報の評価のために、共通のデータセットの認識を容易にすること
- ・ 特定の症例または医学的状态について、データベースからの一貫性のある検索を容易にすること
- ・ 安全性シグナルおよび集計された臨床データを比較し解釈する際の一貫性を向上させること
- ・ 臨床安全性情報の電子的データ交換を容易にすること
- ・ 個別症例安全性報告書により医薬品副作用/有害事象 (ADR/AE)<sup>3</sup>を報告すること
- ・ ADR/AE を表、解析結果およびラインリストとして報告すること
- ・ 医学的に類似した ADR/AE の頻度を確認すること
- ・ 適応症、臨床検査、医学的および社会的背景データを把握し提示すること

### 1.3 背景

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、すべての MedDRA ユーザーが共通の見地に立って MedDRA の使用を開始できるように作成されている。本書はデータの検索や提示の際に、臨床データの医学的に意味のある評価および分析を目標にした MedDRA の一貫性のある使用を推進するための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を明らかにすることを目的としている。本書では原則のみが記述されている。記載されている例示および利用に際しての選択肢は、特定の規制報告要件やデータベースに関連する問題点を伝えることは意図していない。本文書ですべての状況について記述できるものではないので、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。ユーザーは MedDRA の複雑さと内容についての知識を持っていることが必須である。ユーザーは「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 手引書 (MedDRA Introductory Guide)」、 「MedDRA 標準検索式 (SMQ) 手引書 (Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQ))」および「MedDRA 用語選択：考慮事項 (MedDRA Term Selection : Points to Consider)」も参照すべきである。

---

<sup>3</sup> ADR/AE の定義は ICH ガイドラインおよび CIOMS 刊行物参照。

## 1.4 適用範囲

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すべ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。本文書は次の MedDRA の利用に関する問題は取り扱わない。

- ・ 個別症例報告
- ・ 医薬品表示
- ・ 医学的評価
- ・ 統計的手法

## 2 . 一般原則

### 2.1 原データの質

データ出力の品質は、一貫性のある適切な用語選択によって報告された原情報の質が維持されているかどうか大きな影響を受ける。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*」でも強調されている。

#### 2.1.1 データ変換における留意点

他の用語集から MedDRA へのデータ変換の方法は特に留意すべき事項である。データの変換方法が検索と提示の方策に大きな影響を与えることがある。

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。
- ・ MedDRA 用語の詳細な特性の利点は得られない。

例示：

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

## 方法2 過去の報告語(verbatim terms)から MedDRA 用語にデータを変換する

例示：

報告語： 腸管虚血 (Bowel ischaemia)

過去の用語： 胃腸障害 (Gastrointestinal Disorder)

MedDRA 用語： 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も重要である。

### 2.1.2 データ検索に及ぼす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。例えば、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、結果を解釈する際に困難が生じるかもしれない。
- ・検索方針を定める際に、方法1で変換したデータについては報告語を参照することが適切かもしれない。なぜなら、検索式が特異的な MedDRA 用語を基にして作成された場合、特性の異なる過去の用語集の用語でコーディングされた症例は見落とされてしまう可能性がある。例えば、「腸管虚血」で検索した場合、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。この事例では、過去データを変換した時期を認識することが必須となる。

このレベルの詳細な検索が必要な場合には、精査するか報告語からコーディングし直す必要がある。過去のデータでは、副作用や有害事象以外のデータ項目にこの情報が格納されている可能性もある。

## 2.2 データ検索と提示プロセスの文書化

各組織は、用語選択ルール、検索と提示の戦略 (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化することが推奨される。こうした組織独自のガイドラインは PTC 文書と整合性をもつことが必要で、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
- ・ 再現性を保証するに十分な詳細を持った検索方針
- ・ バージョンアップの手順
- ・ カスタマイズした MedDRA 検索式の作成と維持管理の方法

MedDRA は多軸構造を持っていて、過去に使用されてきた一般的な用語集に比べより複雑である。したがって、医学的背景があり、かつ MedDRA 利用の訓練を受けた者がデータ検索と提示の方針を評価すべきである。

MedDRA は標準化された用語集であり、収載されている用語の各 SOC への関連付けはあらかじめ決定されているため、ユーザーは如何なる方法でも変更すべきでない。階層上の用語配置が不適切であると確信する場合は、変更要請プロセスによって MSSO に知らせるべきである。

### 2.3 組織独自のデータの特徴

MedDRA は標準用語集となることを意図しているが、実際に使用されている状況は多様である。データ内容と導入方針の両面から組織独自の特徴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（即ち、どのように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
- コーディング実務の推移。例えば、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べきである。もし使用していた過去の用語集が「乳がん」に対して一つの用語しか収載していないのであれば、現在のデータで「乳がん」に対して性別を特定した用語を選択することによる影響を考慮すること。
- 制限/制約。例えば、特定の HLT を用いた検索時にセカンダリーPT を想定すべきではなく、これはセカンダリーリンクによる出力の機能があるデータベースのみで可能となる。

用語選択をする際に、その組織で適用されている用語選択の原則を知ることは重要である。以下に示す用語選択のポイント（詳細は「*MedDRA 用語選択：考慮事項*」で述べられている）は、データ検索と提示の計画を立てる際に留意すべきいくつかの要素を示している。

- 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。
- 逆に、診断名のみを選択すると（徴候および症状は選択せず）カウントされる用

語数は少なくなる。

このことは、有害事象プロフィールを検討する際に大変重要である。診断名と徴候および症状の両方がコーディングされている場合、示される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大変異なって見える。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、常にユーザーの各組織でのコーディングルールに配慮すべきである。

## 2.4 データ検索と提示に影響を及ぼす 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。次に示す MedDRA の特徴は、データ検索と提示の際に留意する必要がある。

### 2.4.1 グループ用語：HLGT および HLT

MedDRA の階層レベル、特に HLGT と HLT は臨床的に関連のある概念をグループとしているので、データ検索と提示の補助ツールとして検討すべきである。

例示：

- 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*)

#### 2.4.1.1 グループ用語にリンクする用語の確認

ユーザーは対象とする HLGT/HLT に含まれる用語を検討し、すべての用語が出力の目的に適していることを確認すべきである。以下の例に示す血圧変化に関する用語は、上昇・低下の両「方向」の用語が共通の HLT の下にグループ化されていることに注意されたい。

例示：

- HLT: 血管検査 NEC (*血管測定を含む*) (*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*)

この HLT には、肺動脈圧、血管抵抗、血行力学検査等のパラメーターを示す他の多くの PT も含まれている。

### 2.4.2 情報粒度 (Granularity)

MedDRA 用語における固有の医学的概念 (基本語: PT) は、他の用語集でこれに相当する階層レベルの用語に比べると、ずっと特異的(即ち、粒度が高い)である。

図 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。

他の用語集の PT	事象数	MedDRA バージョン 12.0 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

図 1 . 他の用語集の単独 PT が複数の MedDRA の PT で表現される関係

この特性の結果、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、一つ以上の MedDRA の PT で表示される可能性がある。この事はとりわけシグナルの検出を危うくする可能性がある。

### 2.4.3 多軸性(Multi-axiality)

MedDRA は多軸構造を持つ用語集であり、PT が一つ以上の SOC に関連付けられる可能性がある。多軸性は用語が異なる分類 (例えば、病因別や器官/部位別) でグループ化されることを可能にしている。各 PT は一つのプライマリー-SOC が指定されており、他の SOC への関連付けはセカンダリーとされている。プライマリー-SOC は一つであるので、データの

重複カウントが回避される。

すべての概念について可能性のあるセカンダリーリンクがすべて設定されている訳ではない。しかし、MedDRA は進化し続けている用語集であり、追加変更要請の結果として、将来、新規あるいは変更された SOC への関連付けがされる可能性がある。

#### 2.4.3.1 プライマリーSOC への関連付けのルール

MedDRA ユーザーは「ICH 国際医薬用語集手引書」に記載されているプライマリーSOC の付与ルールを理解しておくべきである。このルールは用語集の中での用語配置を決定し、SOC によるデータ表示を決定する。MedDRA の用語配置ルールは特定の医学的状態の用語が一つ以上の SOC に属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、ユーザーはすべての MedDRA の SOC についての全般的な内容と構造に精通しているべきである。

例示：

先天性の事象を表すすべての用語は SOC 「先天性、家族性および遺伝性障害」をプライマリーSOC としている。

例示：

PT 「感染性小腸結腸炎 (*Enterocolitis infectious*) 」のプライマリーリンクは 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 (*Enterocolitis*) 」のプライマリーリンクは SOC 「胃腸障害」である。

#### 2.4.3.2 非多軸 SOC

ユーザーは次の三つの SOC に属する用語は多軸のリンクを付与されていないことを認識すべきである（即ち、これらの SOC に関連付けされた用語は他の SOC では表示されない）。

SOC 「臨床検査」

SOC 「外科および内科処置」

SOC 「社会環境」

検索方針を策定する際、これらの SOC に属する用語には配慮が必要である。

#### 2.4.3.3 臨床的に関連ある PT

臨床的に関連性のある MedDRA の PT が、一つの SOC 中の異なる場所に配置されていた

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(2.4.3項参照)。

例示：

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 generalised)

PT ニコルスキー現象 (Nikolsky's sign)

PT 皮膚剥脱 (Skin exfoliation)

従ってこの点を考慮しないと、該当する医学的概念の全体として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な影響を受ける可能性がある(3.2項参照)。

例示：

PT「血小板減少症 (Thrombocytopenia)」はSOC「血液およびリンパ系障害」にリンクし、PT「血小板数減少 (Platelet count decreased)」はSOC「臨床検査」にリンクしている。

MedDRAの26のSOCは解剖学的部位、病因学的分類、目的別およびその他の概念の分類を表していることから、データはユーザーが予期しないSOCに属していることがある。従って、関心のある医学的状態の頻度に対して多軸構造が与える影響を考慮すべきである。

例示：

PT「処置後出血 (Post procedural haemorrhage)」はSOC「傷害、中毒および処置合併症」がプライマリーSOCであり、PT「胸痛 (Chest pain)」はSOC「全身障害および投与局所様態」がプライマリーSOCである。

例示：

肝臓の異常を検索するには関連する臨床検査の用語を含むSOC「臨床検査」をSOC「肝胆道系障害」に加えて検索すべきである。さらに、PT「肝移植 (Liver transplant)」等の関連用語を検出するためにSOC「外科および内科処置」も検索すべきである。

### 2.4.3.4 臨床検査の結果

臨床検査の結果は関連する医学的状態の SOC には多軸リンクをしていない。例えば、PT「血中ブドウ糖増加 (Blood glucose increased)」は SOC「臨床検査」(これが唯一のリンクしている SOC) にリンクしているが、PT「高血糖 (Hyperglycaemia)」は SOC「代謝および栄養障害」にリンクしており、SOC「臨床検査」にはリンクしていない。データを表やその他の形式で提示する際には、SOC「臨床検査」の影響を考慮する必要がある。図 2 . に示すように非常に類似した医学的状態が複数の MedDRA 用語でコーディングされることがあり、付随する臨床検査所見は SOC「臨床検査」で表示されるが、事象そのものは関連する障害の SOC (disorder SOC)の下に表示されることになる。

報告事象 (%)	他の用語集		MedDRA バージョン12.0	
	コード用語 (%)	Body System/ SOC (%)	PT (%)	SOC (%)
Hyperglycemia (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)
Increased blood sugar (2.7)				
Glucose increased (2.2)			血中ブドウ糖増加 (6.4)	臨床検査(6.4)
Blood glucose was high (1.0)				
Increasing glucoses (0.5)				

図 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

このように多軸性は関心のある医学的状態の頻度に対して著しく影響する可能性があるの  
で、いずれの検索においても配慮する必要がある。

## 2.5 MedDRA バージョン管理

MedDRA 用語集は年 2 回更新されている。バージョン“X.0”では“Simple change”  
と“Complex change”の変更がされ、バージョン“ X.1”では“Simple change”の変更のみが  
される。

“ Simple change ” とは

- ・ 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
- ・ プライマリーSOCの変更
- ・ SMQの変更

“ Complex change ” とは

- ・ 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

“ Simple change ” および “ Complex change ” 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 MSSO/JMO から提供される文書、特に What's New 文書と変更の詳細がリストされている “MedDRA version report” を読むべきである。

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化することが推奨される。検索および提示を計画あるいは実行する際には MedDRA のバージョンを記録すべきである。

前述した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を念頭におくべきである。例えば、バージョン 11.1 では「*間質性腎炎 (Nephritis interstitial)*」は PT であったが、バージョン 12.0 では LLT に格下げされた。

図 3 . に示すようにバージョン 11.1 で実施されたオリジナルの検索では間質性腎炎は PT であった。同じ検索をバージョン 12.0 で実施したら PT レベルでは検索されない、これは PT 「*間質性腎炎 (Nephritis interstitial)*」が PT 「*尿細管間質性腎炎 (Tubulointerstitial)*」

nephritis)」の下位に降格されたためである。

MedDRA バージョン 11.1	PT レベルでの事象数
間質性腎炎/Nephritis interstitial 【PT】	15
尿細管間質性腎炎/Tubulointerstitial nephritis 【PT】	5
MedDRA バージョン 12.0	PT レベルでの事象数
間質性腎炎/Nephritis interstitial 【PT から降格】	0
尿細管間質性腎炎/Tubulointerstitial nephritis 【PT】	20

図3 . MedDRA バージョン 11.1 では PT であった間質性腎炎/Nephritis interstitial が 12.0 で LLT に降格した影響

バージョン 11.1 では PT 「末梢冷感 (Peripheral coldness)」のプライマリーSOC は「全身障害および投与局所様態」で、セカンダリーSOC が「血管障害」であったが、バージョン 12.0 ではプライマリーSOC が「血管障害」で、セカンダリーSOC が「全身障害および投与局所様態」となっている。もし、プライマリーSOC からのみ検索をするとこの用語は SOC 「全身障害および投与局所様態」から“消失”したように見える。

検索に用い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。組織によっては蓄積されたデータは一つ以上のバージョンが使用されていることがあるので留意が必要である。例えば、バージョン 12.0 で追加された用語を検索式に組み込んだ場合、バージョン 11.1 で蓄積されているデータには存在しないことになる。これでは検索結果が不十分と言われるかもしれない。

検索式が過去のバージョンで組み立てられている場合（例えば終了した試験から）総合安全性概要（ISS : Integrated Summary of Safety）に必要なすべてのデータを検出できないかも知れない。これはより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からである。組織内システムに蓄積されたすべ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。

各組織はこのようなデータに出力に影響する可能性のある変更を評価しておくことが推奨される。

MedDRA のバージョン更新をどのように取扱うかについての情報は本文書の範囲外である。組織によっては異なる 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。ユーザーは 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することが奨められる。

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。

### 3 検索式と検索の概論

#### 3.1 MedDRA データ検索の一般原則

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。

ユーザーは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などを認識する必要がある。さらに、過去に利用した検索を再利用できることが望ましく、特にファーマコビジランスの目的においては、検索式を更新しておくことで再利用に適したものになる可能性がある。ユーザーはすべてのデータのコーディングに使用した MedDRA のバージョンを認識しておく必要がある。

データ検索の前に、追求すべき安全性の課題を把握しておくことが望ましい。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であろう。こうして得られた理解が検索用語を集積、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、対象とする状況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。検索方法は文書化すべきである。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（即ち、引き出されたデータ）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、可能性のある効果や医学的状態を記述する用語をグループ化するには、医学的判断が必要であり、さらに分析結果は注意深く解釈されるべきである。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、すべての関係者の間で協議を持つことが奨められる。

以下はここに挙げた原則を用いる検索種別の例示である：

- ・ サマリーレポートによる安全性プロフィールの概要、定期的安全性最新報告 (PSUR)、総合安全性概要 (ISS) など
- ・ ADR/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。グラフ表示は潜在的な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もの (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、本書の数箇所に示されている。

### 3.1.2 特異的な患者の小母集団

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いる。これらは性別や小児集団に特異的な検索を補助するかも知れない。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も必要である。

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 ADR/AE の分布を明らかにして、より深い分析が必要な分野を特定することである。関連する医学的状态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 (参考：[www.ich.org](http://www.ich.org) にある ICH E2E ガイドラインを参照) まで、種々の方法がある。

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](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)) が ICH 関連情報を参照するのに適切である。

従来標準的な方法は「器官分類 (Body System)」や「器官別大分類 (System Organ Class)」と「基本語 (preferred terms)」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、従来方法のみでは事象の頻度を適切に提示できない可能性があり、場合によっては誤った理解を導く可能性がある。例えば、多数の報告書に同様の医学的状態が記載されている場合、それらは下記のように表現される可能性がある。

- ・ 多数の特異的な PT で表示されるため、シグナルが希釈される
- ・ 異なったグループ用語に集約され表示される
- ・ 異なった SOC に集約され表示される
- ・ ユーザーが直感的に予期しない SOC に集約され表示されることがある (例えば、SOC 「全身障害および投与局所様態」、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」)。

例示：

次の PT のプライマリーSOC は全身障害および投与局所様態で、セカンダリーSOC は心臓障害とされている。

- 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) 器官分類 (Body System) は COSTART で用いられていた分類、器官別大分類 (System Organ Class) は WHOART および JART で用いられていた分類で、MedDRA も同じ表現を利用している (但し、内容は同一ではない)。

### 3.2.1 プライマリーSOC による概観

本項では、この方法の目標、方法、その利点と限界について述べる。

最初にデータ全体を提示すべきである。これによりすべての事象が一覧でき、SOC ごとの集団として認識することに有用であろう。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 による提示が必要十分な対応方法と思われる。

目的：

- ・すべてのデータを MedDRA の構造に合わせて提示する
- ・すべての事象を含む（この方法は包括的であるため、如何なる事象も除外されない）

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。

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。小規模なデータセットには、プライマリーSOC と PT のみを使った提示で十分であろうが、より複雑なデータでは PT と SOC と共にグループ用語（HLGT および HLT）によるデータの提示が望ましいことがある。図 4 . にこのような例の一例を示す。

SOC 心臓障害(Cardiac disorders)	22
HLGT 不整脈(Cardiac arrhythmias)	
HLT 上室性不整脈(Supraventricular arrhythmias)	
PT 心房頻脈(Atrial tachycardia)	22
LLT 発作性心房頻脈(Paroxysmal atrial tachycardia)	9
LLT 心房頻脈(Tachycardia atrial)	10
LLT 発作性心房頻脈(Tachycardia paroxysmal atrial)	3
SOC 臨床検査( Investigations)	10
HLGT 酵素検査NEC( Enzyme investigations NEC)	
HLT 骨格筋および心筋検査 ( Skeletal and cardiac muscle analyses)	
PT 血中クレアチンホスホキナーゼMB 増加 (Blood creatine phosphokinase MB increased)	10
LLT 血中クレアチンホスホキナーゼMB 増加 (Blood creatine phosphokinase MB increased)	2

LLT C P K - M B 増加(CPK-MB increased)	2
LLT 血漿クレアチンホスホキナーゼM B 増加 (Plasma creatine phosphokinase MB increased)	5
LLT 血清クレアチンホスホキナーゼM B 増加 (Serum creatine phosphokinase MB increased)	1

図4. プライマリー SOC を利用したアウトプットの例示

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すること

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(図5. 参照)。この SOC の提示順は ADR/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 順を合意しておく必要がある。

MedDRA SOC 国際合意順 (バージョン12.0)	MedDRA/SOC 英語アルファベット順 (バージョン12.0)
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	全身障害および投与局所様態
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)

	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
全身障害および投与局所様態	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

図 5 .MedDRA の SOC 順 - 国際合意順と英語アルファベット順

グラフ表示は結果を見る人の理解を助ける可能性がある。グラフ表示には、ヒストグラム、棒グラフ、円グラフ等がある。図 6 . と図 7 . はそのような提示の例示である。

図 6 . 図 7 . Appendix の 6.3 項を参照

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 . 図 8b . Appendix の 6.3 項を参照

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 は一回だけ表示され、重複カウントされない。
- ・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。

より綿密な分析には、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。

限界：

- ・特定の医学的状態?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、ある医学的な状態等に関する用語のグループ化が不完全となる可能性がある。
- ・ある種の MedDRA のルールのため、ユーザーが予想する配置に見つからない事象もありえる。
- ・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

安全性プロファイルが比較的小さなリストに限られている場合（例えば、臨床開発の初期のように）このような PT で表記することも適切であろう。図 9 . はその例示である。

図 9 . Appendix の 6.3 項を参照

### 3.2.3 目的を絞った検索 ( Focused Searches )

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。この例示として、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は利用される（例えば、規制当局からの問い合わせへの対応として）。

このセクションでは、この方法の目的、方法、その利点と限界について述べる。

図 10 . は目的を絞った検索へのアプローチ方法を示す。

目的：

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

- ・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

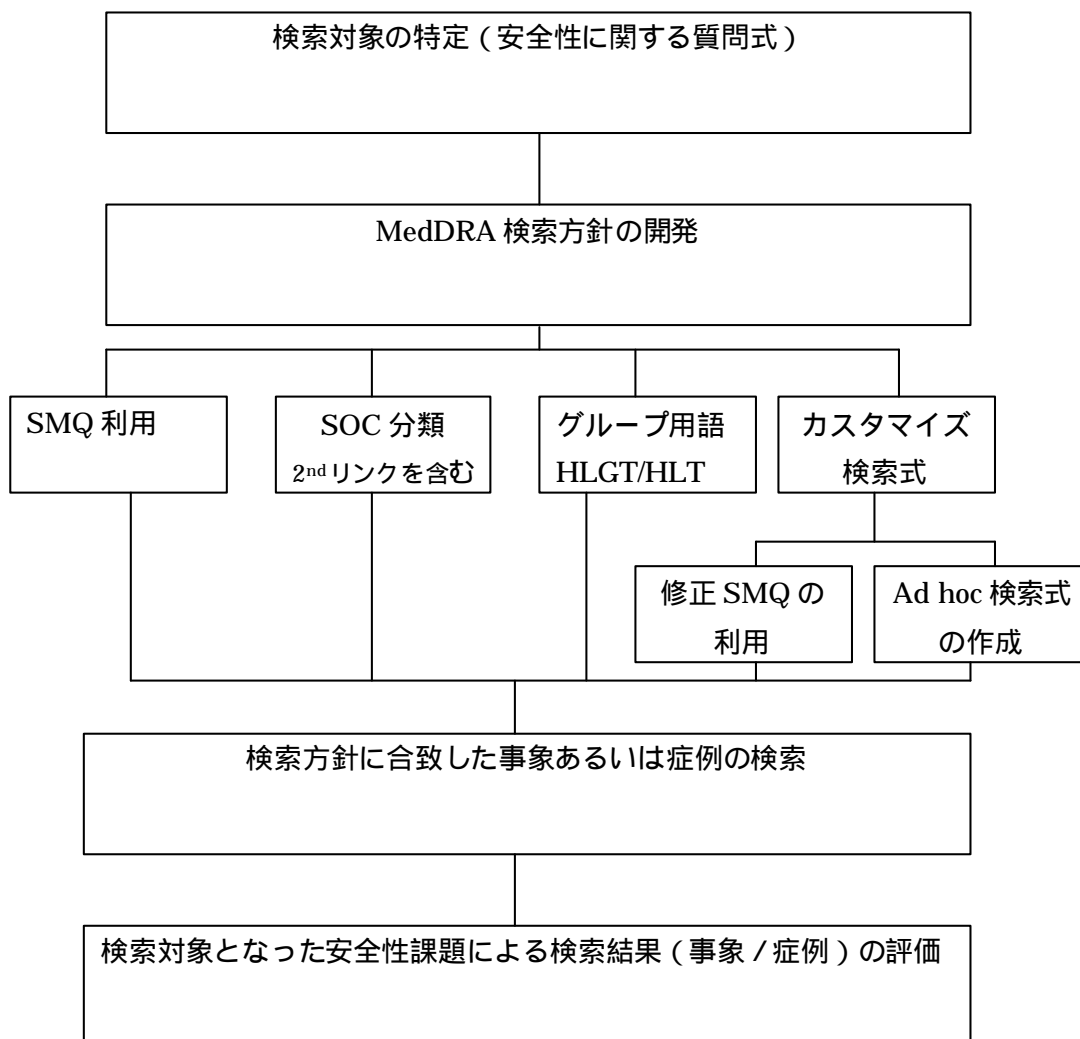


図 10 . 目的を絞った検索式へのアプローチ

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-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-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。図 11 . を参照

図 11 . Appendix の 6.3 項を参照

方法：

- ・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。
- ・もしデータベースが自動的にセカンダリー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ーSOC に配置されているすべての個別の PT のリストを出力するプログラムの作成）。

例示：

SOC 眼障害 (*Eye disorders*)

HLGT 視覚障害 (*Vision disorders*)

HLT 視野障害 (*Visual field disorders*)

PT 半盲 (*Hemianopia*)

PT 異名性半盲 (*Hemianopia heteronymous*)

PT 同名性半盲 (*Hemianopia homonymous*)

PT 暗点 (*Scotoma*) (プライマリーSOC)

PT トンネル状視野 (*Tunnel vision*)

PT ウートホフ現象 (*Uhthoff's phenomenon*) (プライマリーSOC)

PT 視野欠損 (*Visual field defect*)

7つの PT の内5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2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。言い換えれば、この方法は 3.2.1 の項で述べた制約を打開するものである。

限界：

- ・一つのSOCもしくはHLGT/HLTに限定した状況のみが提示される。
- ・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。

## 4 MedDRA 標準検索式

### 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 ( Council for International Organizations of Medical Sciences ) 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态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态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 を基本としたすべての検索式と同様、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。
- ・ ( 検索式が ) 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 はすべ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

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 ”と呼ぶべきであろう。詳細については 5.1 項の SMQ の修正の項を参照のこと。

#### 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。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\_midified\_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：

MedDRAバージョン12.0で「*虚血性脳血管障害(SMQ)*」にPT「*大脳基底核梗塞(Basal ganglia infarction)*」が追加されている。このPTを含んでいないバージョン11.1のSMQをMedDRAバージョン12.0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。

詳細は2.5の項を参照のこと。

#### 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。すべての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。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、検索ツールに移行することができる。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。なお、バージョン12.0でスプレッドシートの内容は改訂される。

各組織でのSMQ利用を助けるため、技術的にサポートするいくつかのSMQシステムツールがMSSOのWebsiteに紹介されている。

JMO注）日本国内での同様のリストは現在JMOから提供されていない。

## 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态を反映するすべ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、まず最初に、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に含ま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化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、すべてではないが多くのSMQを、可能であればルーチン的に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**

市販後の環境では下記に示すような種々の場面で SMQ を利用することが可能である。

##### **4.9.2.1 予想されるあるいは既知の安全性事案**

特定の SMQ あるいは SMQ の組合せが該当する症例の検索に利用され、それに続き医学的評価が実施される。

例示：

ある会社は新規の HIV 治療薬について“ 膵炎の新規発生 ”を推定しているので、SMQ 「急性膵炎」をそのデータに適用した。

##### **4.9.2.2 シグナル検出**

SMQ に包含されるすべての 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：

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」に検索用語が区分されていることである。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をしている。

#### 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」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：

もしSMQ「乳酸アシドーシス」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」があるので参照すること。

階層構造を持つSMQの例示を下記に図示する「造血障害による血球減少症(SMQ)」。



例示：

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)」）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「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 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、狭域と広域検索を適用）した結果はアルゴリズムを利用した結果とは異なる。

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
急性呼吸不全 (Acute respiratory failure)	アレルギー性浮腫 (Allergic oedema)	血圧低下 (Blood pressure decreased)
喘息 (Asthma)	血管浮腫 (Angioedema)	拡張期血圧低下 (Blood pressure diastolic decreased)

気管支浮腫 (Bronchial oedema)	紅斑 (Erythema)	収縮期血圧低下 (Blood pressure systolic decreased)
-----------------------------	------------------	--

## 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

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”）、ウエイトの合計が“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。

注釈）すべ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：

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。

## 5.カスタマイズした検索

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、カスタマイズした検索が必要とされる状況はありえる。

### 5.1 SMQの修正

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に包含されている用語や構造を変更してはならない（4.1項参照）。

### 5.1.1 “ SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式 “

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。

### 5.1.2 SMQ に基づく修正 MedDRA 検索式の事例

#### 5.1.2.1 PT の追加が必要な場合

例示：

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 (Device failure)」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 (Device failure)」を加えることが示唆される。

例示：

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 (Disturbance in attention)」を追加する必要があるかもしれない。

#### 5.1.2.2 PT を削除する場合

例示：

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/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 (Syncope)」を除外したいと思うかもしれない。

#### 5.1.2.3 SMQ 用語の範囲 (狭域あるいは広域) を変更する場合

例示：

DRESS 症候群の可能性をも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おり、明確な「狭域」検索結果が望ましいと考えられている。「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 (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)」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 (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)」を狭域検索用語として含める。

## 5.2 個別対応 (ad hoc) 検索式

MedDRA でコーディングされたデータに個別対応 (ad hoc) 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。

- ad hoc 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 を標的とすべきである。例えば、腎臓の状態に関する ad hoc 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、「全身障害および投与局所様態」、「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」) の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こと (例えば、最初に LLT や PT レベルで関連用語を見つけ、上層展開すること)
  - MedDRA を “Top-down” 方式で関連する用語で特定すること (即ち、SOC レベルから始めて階層を介して下層展開すること)
- 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すること、例えば、PT 「呼吸困難(Dyspnoea)」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（ad hoc）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（ad hoc）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。

## 6.0 APPENDICES

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

#### ***Co-Rapporteurs:***

John (Jake) Kelsey

Christina Winter

#### ***Japan:***

Ministry of Health, Labour and Welfare:

Wakako Horiki

Yoshihiko Sano

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

Yo Tanaka

Japanese Maintenance Organization

Reiji Tezuka

Yasuo Sakurai

Osamu Handa

#### ***European Union:***

Commission of the European Communities

Morell David

Carmen Kreft-Jais

European Federation of Pharmaceutical Industries Associations

Hilary Vass

Christina Winter

#### ***Canada:***

Health Canada

Alison Langevin

Michelle Séguin

#### ***United States:***

US Food and Drug Administration

John (Jake) Kelsey

Toni Piazza-Hepp

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Susan M. Lorenski

JoAnn Medbery

MedDRA MSSO

Patricia Mozzicato

## 6.2 過去の ICH *Points to Consider* Working Group メンバー

### **Japan:**

Ministry of Health, Labour and Welfare

Tamaki Fushimi

Kazuhiro Kemmotsu

Tatsuo Kishi

Chie Kojima

Emiko Kondo

Kemji Kuramochi

Tetsuya Kusakabe

Kaori Nomura

Kenichi Tamiya

Manabu Yamamoto

Nobuhiro Yamamoto

Takashi Yasukawa

Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

Takayoshi Ichikawa

Akemi Ishikawa

Satoru Mori

Yasuo Sakurai

Kunikazu Yokoi

Japanese Maintenance Organization

Yuki Tada

Akemi Ishikawa

### **Canada:**

Health Canada

Heather Morrison

Heather Sutcliffe

Bill Wilson

### **European Union:**

Commission of the European Communities

Dolores Montero

European Federation of Pharmaceutical Industries Associations

Barry Hammond – past **Rapporteur**

Reinhard Fescharek – past **Rapporteur**

**United States:**

US Food and Drug Administration

Miles Braun

Brad Leissa

Andrea Feight

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

David Goldsmith

Sidney Kahn

Margaret M. Westland – past **Rapporteur**

MedDRA MSSO

JoAnn Medbery

### 6.3 ☒ ( Figures )

<b>OTHER TERMINOLOGY PREFERRED TERMS</b>	<b>No. of EVENTS</b>	<b>MEDDRA VERSION 12.0 PREFERRED TERMS</b>	<b>No. of EVENTS</b>
Infection	15	Upper respiratory tract infection	7
		Nasopharyngitis	2
		Infection	1
		Lower respiratory tract infection	4
		Skin infection	1
Abdominal pain	9	Abdominal pain	4
		Abdominal pain upper	3
		Abdominal tenderness	2
Accidental injury	4	Injury	1
		Skin laceration	1
		Joint sprain	1
		Back injury	1

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

<b>Reported Event (% subjects)</b>	<b>OTHER TERMINOLOGY</b>		<b>MedDRA Version 12.0</b>	
	<b>Coded Term (% subjects)</b>	<b>Body System/SOC (% subjects)</b>	<b>PT (% subjects)</b>	<b>SOC (% subjects)</b>
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

<b>MedDRA Version 11.1</b>	<b>Number of Events at PT Level</b>
Nephritis interstitial (PT)	15
Tubulointerstitial nephritis	5
<b>MedDRA Version 12.0</b>	<b>Number of Events at PT Level</b>
Nephritis interstitial (no longer a PT)	0
Tubulointerstitial nephritis	20

*Figure 3 – In MedDRA Version 11.1, Nephritis interstitial was a PT and in Version 12.0 it was demoted to an LLT*

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

*Figure 4 – Primary SOC output listing - example*

<b>MedDRA Version 12.0 English Alphabetical Order</b>	<b>MedDRA Version 12.0 Internationally Agreed Order</b>
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 SOC's*

Figure 1  
Relative frequency of events per primary SOC

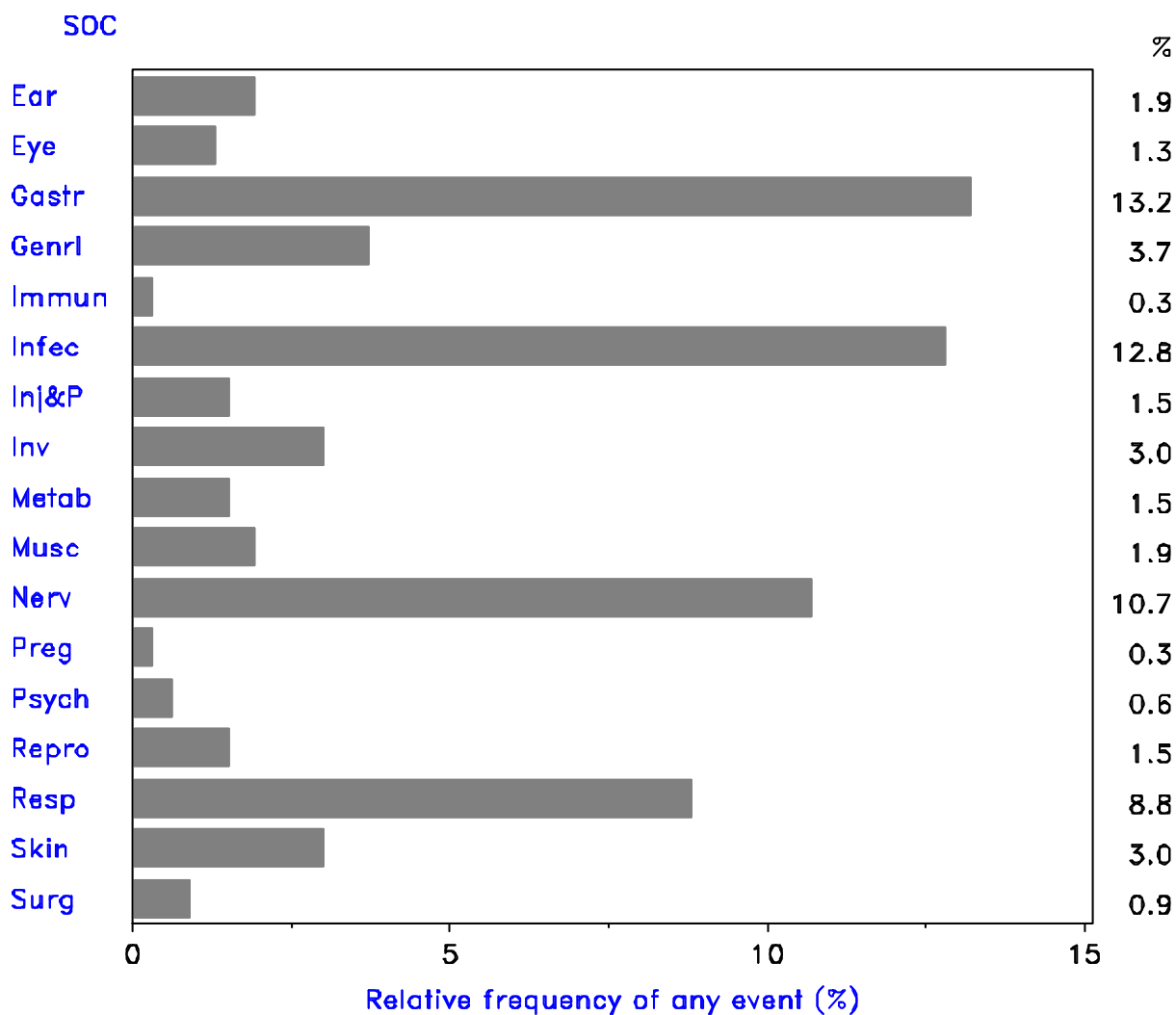


Figure 6 – Example of a graphical display (frequency by primary SOC)

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

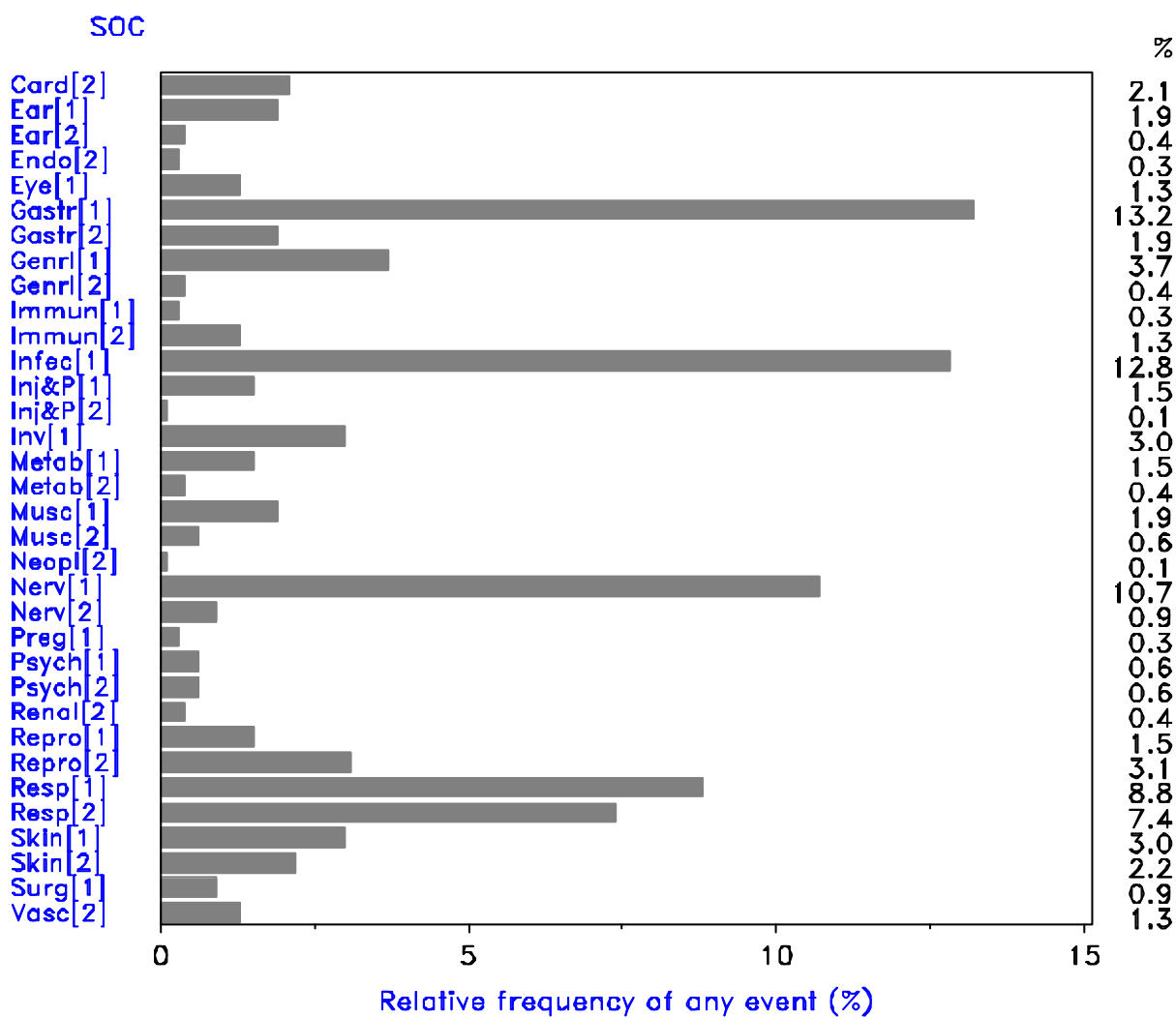


Figure 7 – Example of a graphical display (frequency by primary and secondary SOC)

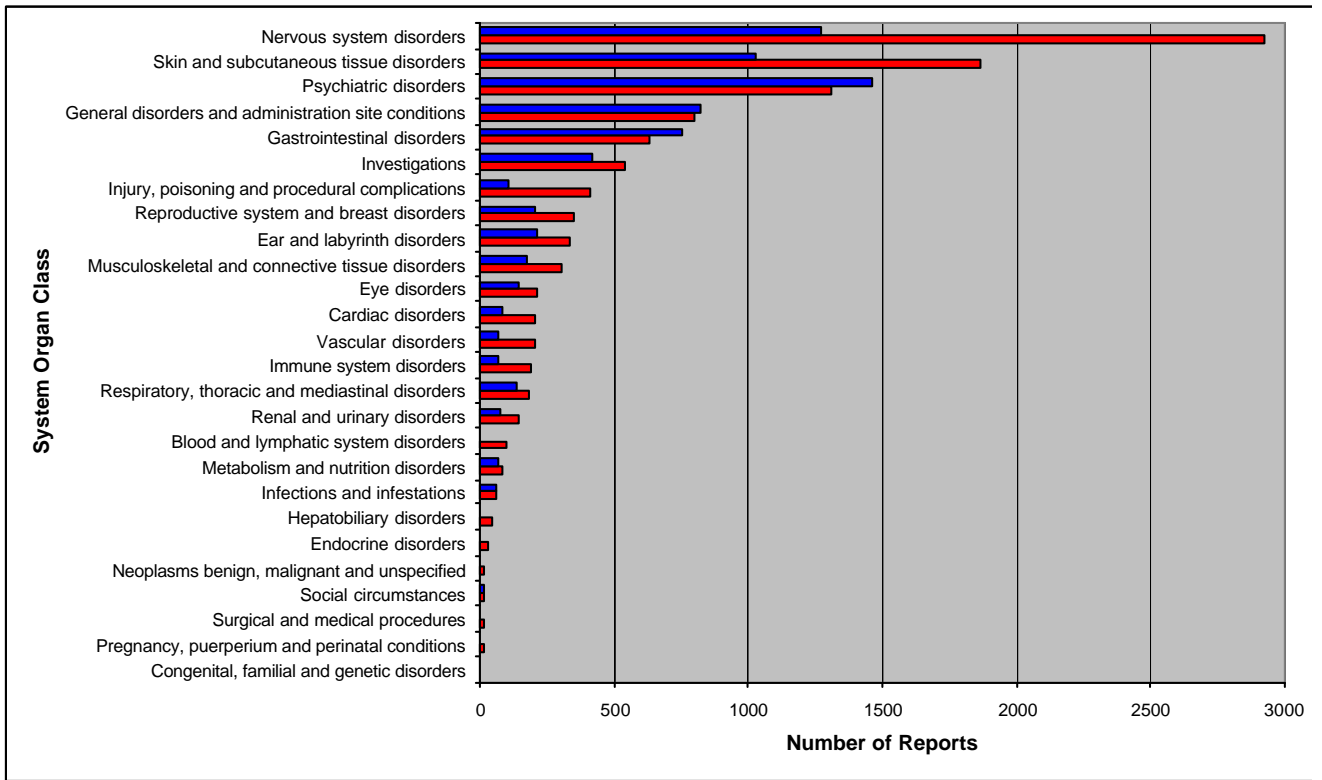


Figure 8a – The upper bar of each pair represents numbers of reports from Consumers (blue) and the lower bar reports from Health Care Professionals (red) (Population 1)

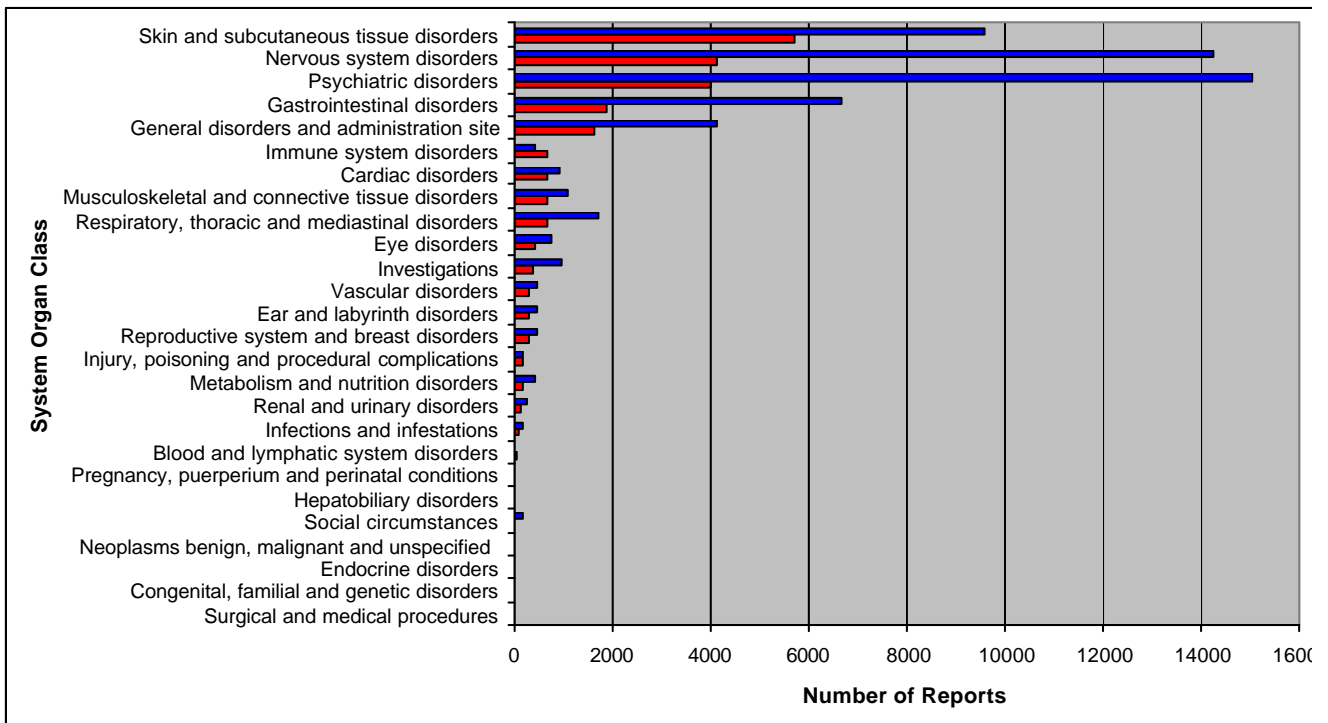


Figure 8b – The upper bar of each pair represents numbers of reports from Consumers (blue) and the lower bar reports from Health Care Professionals (red) (Population 2)

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

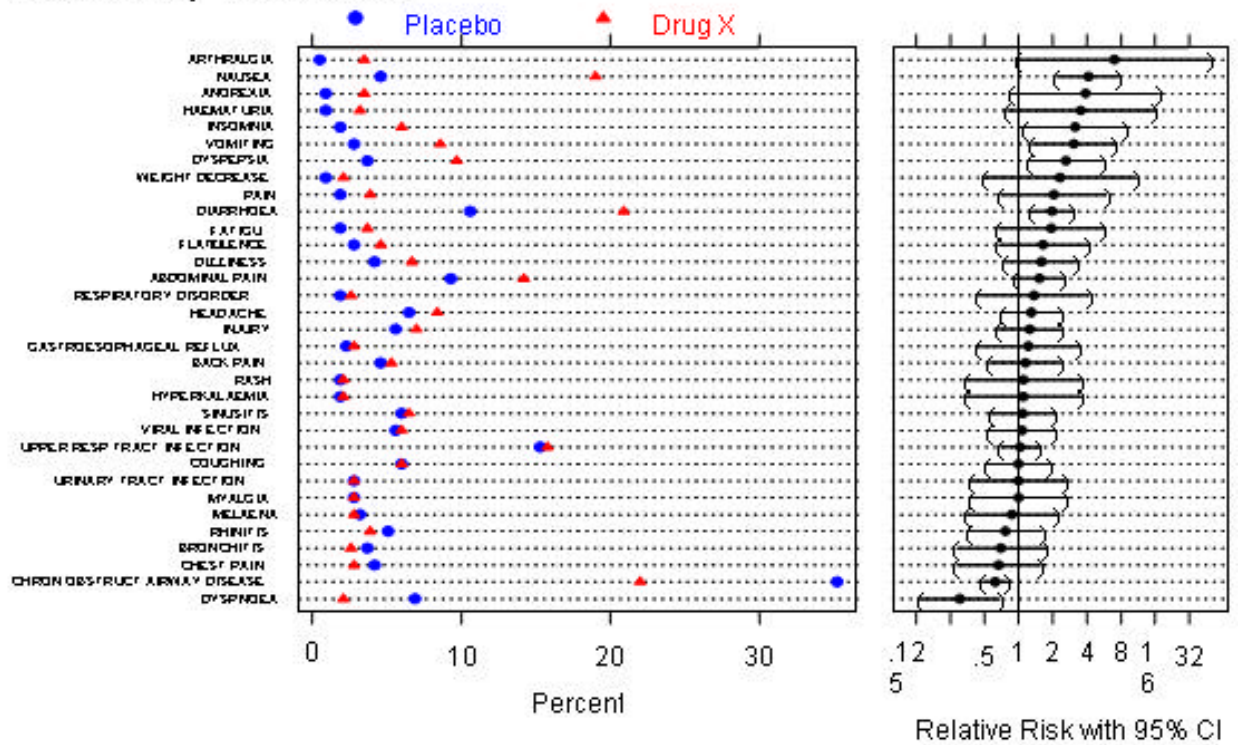
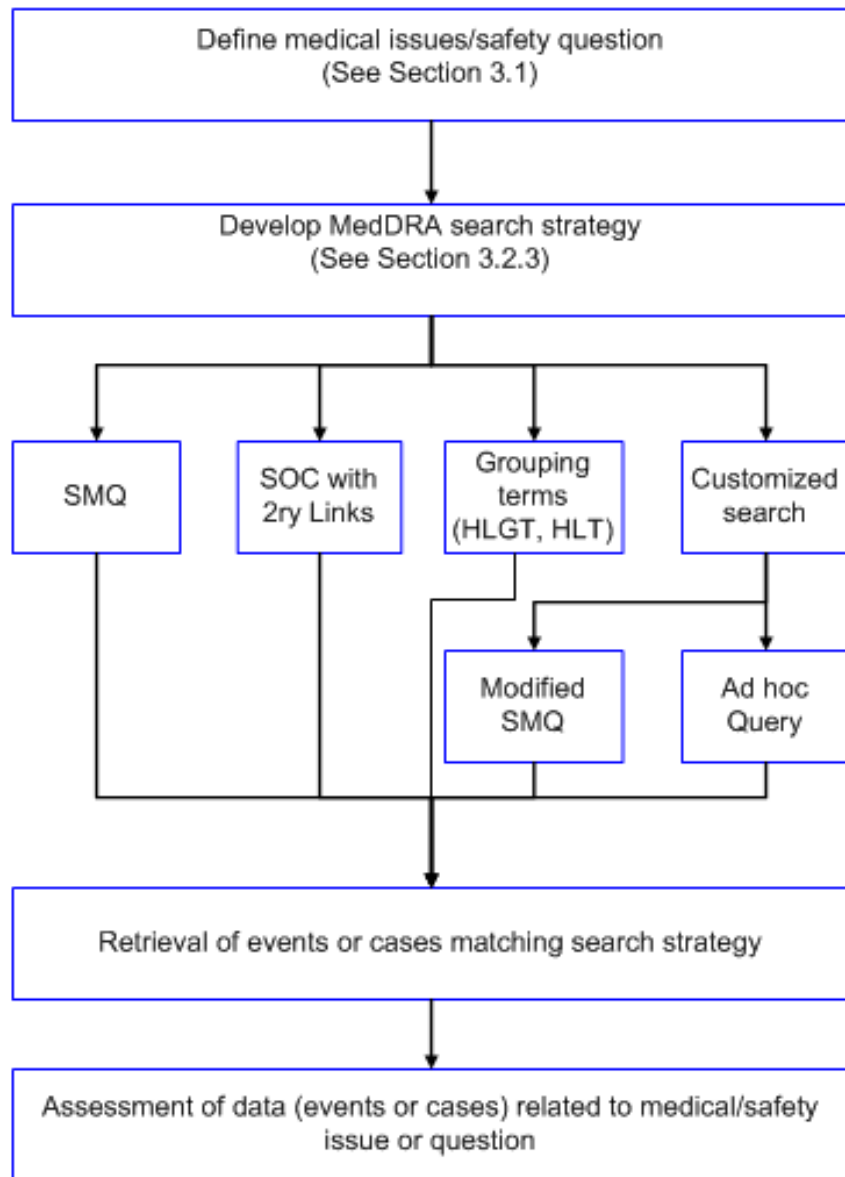


Figure 9 – For a small dataset, a display of PTs may be adequate



*Figure 10 – Potential approach for focused searches*

**Incidence of treatment-emergent adverse events coded by MedDRA 12.0**  
**Population: Patients Valid for Safety**

System Organ Class		Active		Control	
High Level Term		(N=21)		(N=19)	
Preferred Term					
<b>Any System Organ Class</b>					
Any High Level Term					
	Any event	3	14.3%	1	5.3%
<b>Cardiac disorders</b>					
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%
<b>General disorders and administration site conditions</b>					
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%
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>					
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 11 – Primary and secondary SOC output*