



MedDRA[®] BEST PRACTICES

MedDRA の実装と使用に関する MSSO の推奨

2018 年

読者へ

MedDRA® の登録商標は ICH の代理として IFPMA が登録した。

免責および著作権に関する事項

本文書は著作権によって保護されており、如何なる場合であっても文書中に ICH が版權を有することを明記することによって公有使用を許諾するものであり、複製、他文書での引用、改作、変更、翻訳または配布することができる（MedDRA および ICH のロゴは除く）。本文書を多少とも改作、変更あるいは翻訳する場合には、「原文書の変更あるいは原文書に基づくものである」と、明確に表示、区分あるいは他の方法で識別できる合理的な手順を踏まなければならない。原文書の改作、変更あるいは翻訳が ICH による推奨、あるいは後援するものであるという印象は如何なるものであっても避けなければならない。本資料は現状のまま提供され、一切の保証を伴わない。ICH および原文書著者は、本文書を使用することによって生じる如何なる苦情、損害またはその他の法的責任を負うものではない。上記の使用許可は、第三者組織によって提供される情報には適用されない。したがって、第三者組織に著作権がある文書を複製する場合は、その著作権者の承諾を得なければならない。

目 次

1.	はじめに.....	1
2.	MedDRA でのプライマリーSOC の決め方.....	2
2.1	目的.....	2
2.2	ICH の標準用語集としての MedDRA	2
2.3	プライマリーSOC が必要な理由	2
2.4	プライマリーSOC の配置は変更できるか?	3
3.	個々の症例報告のための半年毎のバージョン管理	4
3.1	目的.....	4
3.2	概要.....	4
3.3	推奨.....	4
4.	臨床試験における MedDRA の実装とバージョン管理	6
4.1	目的.....	6
4.2	概要.....	6
4.3	考慮された選択肢	6
4.4	推奨.....	8
5.	バージョン管理の方法	9
5.1	目的.....	9
5.2	概要.....	9
5.3	考慮された選択肢	9
6.	MedDRA 暫定追加用語の実装に関する推奨事項	11
6.1	目的.....	11
6.2	概要.....	11
6.3	推奨.....	11

表リスト

表 5-1 バージョン管理のタイプ	9
-------------------------	---

1. はじめに

本 MedDRA Best Practices 文書は、MedDRA の実装と使用に関する MedDRA 国際維持管理機関（MSSO : Maintenance and Support Services Organization）の推奨事項を提供することを目的としている。その目標は、世界中のユーザーに MedDRA の正確かつ一貫性のある使用を促進することである。

本文書は、MedDRA の使用に関連する幾つかのトピックについて、Best practice 考慮事項を提供する。それは規制要件やデータベースの問題点を特定することではない。MedDRA 利用のそれぞれの組織は、組織特有のガイドラインの一つに、この MedDRA Best Practices 文書と一貫性がある best practices を文書化することが求められる。

MedDRA Best Practices 文書は以下の 5 章で構成される：

- MedDRA でのプライマリーSOC の決め方
- 個別症例報告のための半年毎のバージョン管理
- 臨床試験における MedDRA の実装とバージョン管理
- バージョン管理の方法
- MedDRA 暫定追加用語の実装に関する推奨事項

本文書に関する JMO ユーザーの質問やコメントは、JMO ウェブサイト (<https://www.pmrj.jp/jmo>) のヘルプデスクに問い合わせされたい。

2. MedDRA でのプライマリーSOC の決め方

2.1 目的

本章は MedDRA でのプライマリーSOC の決め方と、なぜプライマリーSOC をユーザーが自由に決めてはいけないのかを説明している。もしユーザーが勝手にプライマリーSOC を決めるとすると MedDRA が規制上の標準であるとの主目的を台無しにすることになる。

2.2 ICH の標準用語集としての MedDRA

MedDRA は過去の副作用用語集の多くが持っていた限界を解決するために ICH の一つのワーキング・グループ（EWG）によって開発された。従来、それらの用語集を使用する組織ごとに自由に編集し（自家用語の追加など）それぞれの組織の必要性に応えたり、不足を補っていた。その結果、その時点での AE（有害事象）報告に際しての標準となる用語集が無いという事態となった。MedDRA を開発するに際しての ICH の意図したものは「情報交換のための標準となる医学的に正確な、しかも良くメンテナンスされた辞書を作ること」であった。

幾つかの MedDRA の適応対象を以下に具体的に示す。

- 報告された用語を医学的に意味のあるグループとしてまとめ、安全性データのレビュー、解析、要約に役立てる。
- 臨床試験のデータおよび安全性のデータの評価に用いる一般的なデータセットの識別を容易にする。
- データベース中の特定の症例や特定の医学的状态を常に一貫して検索することを容易にする。
- 安全性のシグナルと集約された臨床データを比較する際の 一貫性を改善する。
- 臨床安全性データの電子媒体による交換を促進する。

ICH は行政と製薬企業の安全性担当の専門家で構成する“MedDRA 用語選択: 考慮事項”作成のグループを承認した。“MedDRA 用語選択: 考慮事項”は MedDRA を用いて有害事象、医学的社会的履歴、適応症のコーディングのガイドとして利用されている。その中で「MedDRA は標準的な用語集で MedDRA の構造を便宜的に変更しないことは重要である。各SOC 中での用語の配置は前もって決められており、ユーザーが勝手に変更してはならない」と記載されている。

2.3 プライマリーSOC が必要な理由

MedDRA は複数軸を持った用語集であり、一つの基本語（Preferred Term ; PT）は複数の SOC にリンクすることができる。例えば PT: Dyspnoea（呼吸困難）はその発現部位を示す SOC : Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）と、心疾患とも関連するため SOC : Cardiac disorders（心臓障害）にリンクしている。複数軸を持つ各 PT は全ての SOC を用いての検索においてダブルカウントを避けるために、プライマリーSOC が決められている。プライマリー以外の SOC はセカンダリーSOC と呼ばれる。殆どすべての障害や徴候・症状を表す PT は発現部位を示す SOC

がプライマリーとされている。それ故、PT：「呼吸困難」のプライマリーSOCは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」となっているが以下の3つの例外がある。

- 先天性・遺伝的障害を表す用語はSOC：Congenital, familial and genetic disorders（先天性、家族性および遺伝性障害）をプライマリーとする。
- 良性・悪性新生物を表す用語はSOC：Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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）」をプライマリーするが「嚢胞およびポリープ」を表す用語は、発現部位を表すSOCをプライマリーとする。
- 感染を表す用語はSOC：Infections and infestations（感染症および寄生虫症）をプライマリーとする。

このプライマリーSOCの配置ルールは、MedDRAが開発された時点で決められた。その理由は医学的に重要な事象（先天異常、新生物および感染症）をMedDRAの中で特定のSOCに集約し、安全性のシグナル検出を容易にするためである。このプライマリーSOCの配置はMedDRAのASCIIファイルの中で固定されている。

2.4 プライマリーSOCの配置は変更できるか？

変更可能である。MedDRAの商業的または非利益・非商業的または規制当局の利用契約者は、いずれのPTに関してもプライマリーSOC変更の要請を通常の追加変更要請の手順に従って出すことができる。契約者の要請を考慮しMSSOは要請の理由を既存の配置ルールと比較し注意深く検討する。

コーディング担当者あるいは、辞書管理者が自社の事情に合わせて特定のPTのプライマリーSOCの配置変更を要請することがあることをMSSOは承知している。MSSOは上記のような試みは厳重に避けることを提案する。

なぜならば、標準用語集としてのMedDRAの意図を損なうものであると信じているからである。例えば、2組織体の類似の製品の安全性データを比較する場合に、一方は自社で決めたSOCで集計し、他方は標準的なプライマリーSOCで集計したとすると規制当局の評価者は困難を感じるであろう。

3. 個別症例報告のための半年毎のバージョン管理

3.1 目的

本章は、MedDRA のバージョンと自発的個別症例報告および市販前の個別症例報告においてバージョン更新を実装する際の問題に関する MSSO の推奨事項を提供することを目的としている。

3.2 概要

MedDRA のバージョン更新は、この用語集を強力なものとするとともに、その最大の問題でもある。MedDRA 以前の用語集は適切に維持されておらず、また、誤謬や医学の医療の進歩に対処するためのタイムリーな公開がされなかった。MSSO は、これらの問題の両方に対処するために開設された。MedDRA は、現在、各々の用語の追加・変更要請に対し、厳しい医学的および技術的な検討を反映させて、半年毎にその利用者へ提供されている。MedDRA のバージョンは、自発的個別症例報告（spontaneous single case reports）および市販前の個別症例報告に影響する問題である。この問題に関して用語集の利用者から MSSO が受領したコメントに基づき、MSSO は以下のように推奨している。この推奨事項は、規制当局によって承認された正式なガイドラインではないが、将来、規制当局がこの問題に関してガイドラインの原案を作成する際に、MSSO はこの推奨事項を考慮することを期待している。

3.3 推奨

MSSO は MedDRA の利用者に対し、自発的個別症例報告および市販前の個別症例報告において以下のように推奨する。

- 1) MedDRA は重篤な有害事象の報告のための市販後の自発的個別症例報告および市販前の個別症例報告に使用されるべきである。
- 2) 全ての報告は、MedDRA の最新バージョンを使用して行われるべきである。報告するデータのコーディングに使用した MedDRA のバージョン番号は、全ての報告中に明記される必要がある。
- 3) 過去データを再コーディングするか否かは、それぞれの組織の自由裁量により決定される
- 4) MedDRA の新バージョンは、新バージョンリリースの2ヵ月後の最初の月曜日から報告に使用するバージョンとすべきである。これをICH の三極において同期を取るため、MSSO はバージョン変更の時刻をグリニッジ標準時で日曜日から月曜に変わる深夜とすることを推奨する。例えば次のとおり。
 - 3月1日 MedDRA X.0 版リリース
 - 5月最初の月曜日 MedDRA X.0 版を報告で使用開始
 - 9月1日 MedDRA X.1 版リリース
 - 11月最初の月曜日 MedDRA X.1 版を報告で使用開始

上述のバージョン変更の日と時間は、全ての利用者が新バージョンの MedDRA に変更したシステムの準備に十分な時間を確保するためのものである。個別症例報告のために、データの送信者と受理する組織は同じ MedDRA バージョンに合わせる必要がある。各バー

ョンリリースに対応して迅速な更新としシステム検証が可能な利用者は、受理する組織が新バージョンに切り替える前に新バージョンの**MedDRA**を使用した報告を提出した場合、提出したものが拒絶若しくは自動処理では少なくともはじかれる可能性があり、それによってマニュアル処理や再コーディング、さらに提出処理が遅延する可能性がある。

4. 臨床試験における MedDRA の実装とバージョン管理

4.1 目的

本章の目的は、臨床試験における MedDRA の導入とバージョンの問題に関する MSSO の推奨事項を提供することである。

4.2 概要

MedDRA のバージョン更新は、この用語集を強力なものとするとともに、その最大の問題の一つでもある。MedDRA 以前の用語集は適切に維持されておらず、また、誤謬や医学の進歩に対処するためのタイムリーな公開がされなかった。MSSO は、これらの問題の両方に対処するために開設された。MedDRA は、現在、各々の用語の追加・変更要請に対し、厳しい医学的および技術的な検討を反映させて、半年毎にその利用者へ提供されている。

MedDRA のバージョン管理は、大部分の臨床試験の期間が長期間（即ち、6 カ月以上）であり、規制報告も長期間に渡る（例：総合安全性概要：Integrated Safety Summary）ことから問題となる。

4.3 考慮された選択肢

臨床試験での MedDRA コーディングにおいて、MedDRA の更新毎にデータの再コーディングを多くの組織が、したくないということに、理解できる。そのためプロジェクトや試験では、MedDRA のあるバージョンで「固定 (freeze)」(つまり、プロジェクトや試験の全体で同一バージョンの MedDRA を利用) し、その後のプロジェクト/試験の節目において必要に応じて再コーディングすることは推測できる。

本章の目的に鑑み、プロジェクトとは、一連の関連する個々臨床試験であると定義する。従って、本章でのプロジェクトという用語は、グループとして纏められる臨床試験の全てを指している。

バージョン管理の方法としては数種のオプションがあり、相対的な長所と問題を有している。オプションを簡単に考察すると以下のとおりである。

オプション 1 – 開始時に MedDRA のバージョンを「固定」し、プロジェクトと報告書を同一の固定したバージョンで処理する。

- プロジェクト内のすべての試験は、同一バージョンの MedDRA でコード化する。
- すべての報告書は同一バージョンの MedDRA を使用して作成する。
- 関連する試験中でのコーディングと解析の一貫性をサポートする。
- 報告書の作成および解析は、コード化されたデータと同一バージョンの用語集の内容で行われる。
- 特に長期間に亘るプロジェクトにおいて、その後のバージョンリリースにおいて改善されたことによる MedDRA の利点を取り入れず、より最新の MedDRA を活用したラベル (label : 記載/表記) の作成において、問題を惹起する。

-
- 複数のバージョンの MedDRA を保管し MedDRA の各バージョンに対応する組織の MedDRA コーディング仕様書のメンテナンスする必要がある。

オプション 2 – プロジェクト開始時に MedDRA のバージョンを「固定」し、報告は最新バージョンの MedDRA で処理する

- プロジェクト内のすべての試験を同一バージョンの MedDRA でコーディングする。
- すべてのレポートは、同一バージョンの MedDRA を使用して作成する。
- 関連する試験のコーディングと解析の一貫性をサポートする。
- 最新バージョンの構造を利用し報告するために最新バージョンの MedDRA を使用する。
- 例えば、報告に使用するバージョンで、ある PT が他の HLT に移行された場合、コーディング当初とは異なる HLT に出力される。
- 試験またはプロジェクトの期間に応じて、コーディングおよび報告に使用されるバージョンの差異はより顕著なものとなる。

オプション 3 – プロジェクト内の試験毎に試験開始時に MedDRA のバージョンを「固定」し、報告は最新バージョン MedDRA で処理する。

- 試験データは最新バージョンの MedDRA でコーディングされる。
- 大量の試験データ（フェーズ III）の時期と表示作成の時期の差が少ない。
- プロジェクト開始以降のバージョンにおける MedDRA の修正が活用できる。
- 試験またはプロジェクトの期間に応じて、コーディングおよび報告に使用するバージョンの差異がより顕著なものになる可能性がある。

オプション 4 – 各試験の完了まですべてのコーディングを保留し、コーディングおよび報告には最新バージョンの MedDRA を利用する。

- 試験のコーディングはおそらくより一貫性がある。
- 各試験の終了時の厩大な作業負荷がかかる。
- 試験の完了前にコーディングされたデータの解析は不可能である。

オプション 5 – プロジェクト内の試験毎の開始時に MedDRA のバージョンを「固定」し、プロジェクト計画で定義された基準に従った試験の結果作成時に、最新バージョンで随時再コーディングする。常に最新バージョンの MedDRA を利用したデータを出力する。

- 組織はプロジェクト計画で作成・文書化された基準従い一連の変更を見直す。データの再コーディングすることが医学的に有用である場合は、最新バージョンの MedDRA でデータを再コーディングする。また、最新バージョンの MedDRA で報告書を作成する。
- 長期間実施されている試験が最新バージョンの MedDRA で更新され、より良い解析がされる。
- 大量の試験データ（フェーズ III）の時期と表示作成の時期の差が少ない。
- プロジェクトレベルの報告は、現在のバージョンの MedDRA を利用する。

オプション 6 – プロジェクトのすべての試験の試験データを継続的に最新 MedDRA バージョンで再コーディングする。

- すべての試験データをそれぞれのバージョンで更新され、報告は一貫性が保持される。
- 市販後データは、最新バージョンの MedDRA で報告されるので、市販後データとすり合わせる必要はない。
- すべての試験を最新バージョンの MedDRA で再コーディングする必要がある。

4.4 推奨

MSSO は、臨床データには、オプション5 または6（前述）を推奨する。これらのオプションは、実装の観点から実現可能であり、プロセスに最適なオプションを組織が選択することができる。

5. バージョン管理の方法

5.1 目的

本章の目的は、それぞれの組織が MedDRA の新バージョンを実装する際、データへ適用される幾つかのバージョン管理の方法を述べることである。

5.2 概要

MedDRA 利用のそれぞれの組織はバージョン管理計画を策定すべきで、それは文書化されなければならない。バージョン管理計画は安全性データベースと臨床試験データベースで異なることもある。例えば、臨床試験では、古い臨床試験で現在利用しておらず、将来も利用しないデータについてはバージョン更新の必要がないことも考えられる。一方、市販後の安全性データは最新（あるいはそれに近い）バージョンで報告することが要求され、バージョン更新の推奨が実施されるべきである。

5.3 考慮された選択肢

ユーザーはそれぞれの組織の性格に基づき、最も適した方法を選択すべきである。下記に示した幾つかのオプションは、それぞれの利用組織が新しいバージョンの導入に際して利用できる事例を示したものである。これらの方法は規制上の要件と理解すべきではないが、組織内あるいは組織間の効果的なコミュニケーションに有効に利用すべきである。

下記の表は新バージョン適用の幾つかのタイプをまとめたものである。

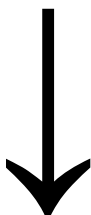
方法	内 容	リソースの 必要性	データの正 確性
1	新バージョンを利用して、新規データのコード化を開始する。既存データの再コード化は実施しない	最少	最少
2	ノンカレントとなった LLT にリンクしている報告語を特定し、既存のデータを再コード化する		
3	ノンカレントとなった LLT にリンクしている報告語を特定し、既存のデータを再コード化する。 かつ、報告語を直接一致または語彙的に一致する新しい LLT に再コード化する		
4	ノンカレントとなった LLT にリンクしている報告語を特定し、既存のデータを再コード化する かつ、報告語を直接一致または語彙的に一致する新しい LLT に再コード化する かつ、報告語を医学的により適切な一致を示す新しい LLT に再コード化する	最大	最大

表 5-1 バージョン管理のタイプ

ここに示した例がすべてではない。これ以外の新規バージョンの導入方法もあり得る。データベースにどのように MedDRA データが格納されているかによっては、データの検索

と報告の整合性を確保するために追加の方法が必要かも知れない。その中にはバージョン更新後に医学的評価を実施することにも含まれる。

方法4はリソースを最も必要とし、方法1は最少であることに留意されたい。その他の考慮すべき事項は、新たに直接一致あるいは正確な概念を示す LLT を選択すること（方法4）は他の方法と比較して最も正確なデータを提供することになる。

MSSO/JMO は MedDRA のバージョン間の変更を比較する支援ツールをユーザーに提供している。バージョンレポート（MSSO が提供する "Version Report"、JMO が提供する「改訂情報」）は、MedDRA のひとつ前のバージョンと最新のバージョン間での全ての変更をスプレッドシートとしたリストであり、MedDRA の各新バージョンリリースとともに提供される。MSSO では、任意の二つの MedDRA バージョン間（連続しないものにも対応）での変更の影響を特定し理解することを支援する MedDRA Version Analysis Tool (MVAT) も提供している。

6. MedDRA 暫定追加用語の実装に関する推奨事項

6.1 目的

本章は、MedDRA の暫定追加用語利用に関する問題について MSSO の推奨事項を提供することを目的としている。

6.2 概要

MSSO による MedDRA のメンテナンスは、ユーザーのチェンジリクエストに迅速で正確な対応ができるように設定されている。ユーザーのチェンジリクエストを MSSO が受領すると、48 時間以内に最初のリクエスト受領確認の連絡を要請者へ送付し、その後、チェンジリクエストは国際的な医学専門家チームの処理を経て、最初の受領から 7～10 日暦日以内にユーザーのもとへ MSSO より最終的な結果が届けられる。承認されたチェンジリクエストは、MedDRA の暫定追加用語として、すべてのユーザーが確認できるよう MSSO のウェブサイトに掲載される。当初のチェンジリクエストの処理過程の計画では、用語の最終プレリリースレビュー後に、暫定追加用語が次の公式な MedDRA のリリースで除外されるという状況が起きることが予想されていたがそのような事態は現在まで発生していない。MSSO は、暫定追加用語として追加された場合には、その用語は MedDRA 用語集の一部と考え、削除しない手順に修正した。

暫定 MedDRA 用語の使用には問題があるが、暫定リリースは、「公式」の MedDRA のリリースと考えない。暫定 MedDRA 用語を使用する組織には、リスクがあり、そのリスクには当該用語が MedDRA の次のリリースには含まれないことだけでなく、組織や規制当局が、現在有効な用語として受け入れるとは限らないことがある。規制当局の立場からは、提出組織のリスクとして提出が例外として検討されることから、処理過程が遅くなる可能性がある。例外的な処理には、マニュアルでの再コーディングまたは提出拒否が含まれる。ファイリングに暫定 MedDRA 用語の使用に関するポリシーを決める際には、電子報告の一部として実装されている検証過程を考慮する必要がある。

JMO 注：MedDRA 暫定追加用語に関して JMO のホームページ（暫定・追加用語）を参照ください。

6.3 推奨

MSSO は、次のように提案する：

1. 組織は、それぞれの組織のビジネスニーズに基づいて暫定追加用語を組織内で使用する必要がある。
2. 他の組織とデータを共有する組織は、暫定追加用語の使用の上で他の組織の立場を明確に理解しておく必要がある。
3. 規制による報告をする組織は、暫定追加用語を使用の上で受領する規制当局の立場を認識する必要がある。
4. 規制当局が暫定追加用語を使用しない場合、組織は報告暫定追加用語を使用しての報告を制限しなければならない。
5. 暫定追加用語の使用が必要な場合は、組織は規制当局と報告について調整する必要がある。