

Adverse Incident とは

患者、使用者及びその他の人の安全
に関連する予期又は予測していな
い事象の発生、又は発生の可能性の
あること

原因:機器自身、取扱説明、サービス、
ユーザ教育、マネージメント。

使用の状況も

(2) Adverse Incident の状況

年間 6500 件を超える(1999 年)報告、2000 年は 7000 件を超える。過去のデータによると増加の傾向がある。

結果の公表は主に次の 3 つの方法がある。かつこ内は 2001 年の件数である。

Hazard Notice(2 件)

Device Alert(5 件)

Safety Notice(25 件)

(3) 報告の方法

医療機器のに関する Adverse Incident はできるだけ早く(ASAP)報告しなければならない。最初の報告は多くの情報が望ましいが、詳細は後でも良い。

報告に関するガイダンスは SN2001(01)に示されている。

重篤な場合は可能なもっとも早い方法(Fastest means)で報告しなければならない。

電話報告も認められており、その場合は後から記述レポートを出さなければならない。

報告はプリントされたフォーム(7 種類:一般用、車椅子、IVD、人工関節、矯正器具(義肢など)、すべての機器用)を使用のこと。これらの書式はインターネットから入手できる。報告は電子媒体 pdf または Word でも可能である。

(4) 連絡方法

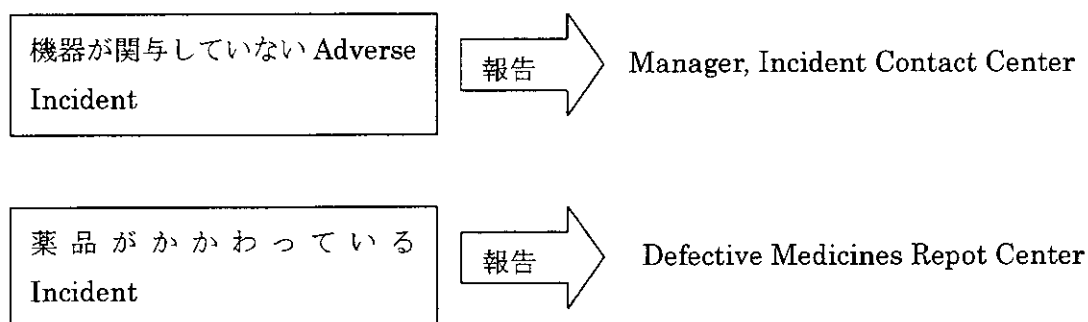
Adverse Incident の報告または相談は次のようなさまざまな方法が認められている。

- 電話による報告 : AIC ホットライン
- 電話技術的相談など : Device Enquiry Line

- 記述レポートは MDA の AIC へ送付する。
- E-mail での連絡 : mb:mda:aic@doh.gsi.gov.uk
- スコットランド、北アイルランド、ウェールズは SN2001(01)と同じような手順が別途定められている。AIC とは別の報告先が定められている。

(5) その他の報告

医療機器が関わらない Adverse Incident は以下のように AIC とは別の組織に報告しなければならない。



4. 国際医薬規制用語集 MedDRA(メドラ)との関係

日本公定書協会 平井 俊樹

1) MedDRA の概要

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Terminology は、日米欧三極医薬品承認ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) のトピックのひとつとして開発された国際医学用語集である。

(1) MedDRA 誕生の背景

今までに多くの医学用語集が使われているが、医薬品規制に関する医学用語集で国際的に合意されたものはなかった。規制関連データを処理しているほとんどの組織は、国際的な副作用用語集とともに疾病用語集を用いている。欧州ではほとんどの国が世界保健機関 (WHO) の副作用用語集 (WHO-ART) および International Classification of Diseases 第9改訂版 (ICD-9) の組み合わせを使用し、米国では、食品医薬品局 (FDA) の副作用用語集 (COSTART) が ICD-9-CM (ICD-9 臨床版) と組み合わせて使用されている。日本では、WHO-ART の日本語版である医薬品副作用用語集 (J-ART) および ICD を基にした MEDIS 病名コード表を開発し使用している。

複数の用語集が使用されると、データ検索や解析を複雑化するだけでなく、データの相互参照が困難になる。例えば安全性データでは承認前臨床試験には ICD を用い、市販後調査に関しては J-ART を用いることが多い。地域によって異なる用語集が使用されていれば、国際的なコミュニケーションが阻害され、用語集から他の用語集へのデータ変換が必要となる。

医薬品等の承認申請に必要とされる情報を正確に管理し、規制当局と医薬品企業とのデータ交換は、迅速に行わなければならない。このため医薬品関連業界全体にわたる情報交換および情報技術 (Information Technology) の開発が促されている。しかし、電子的情報交換には、データセットおよびデータ構造が標準化されていることが必要である。

(2) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Terminology の開発

本用語集は既存の用語集をベースに開発されたものである。専門作業部会は、英国 Medicines Control Agency (MCA) の医学用語集に改良を加え MEDDRA バージョン 1.0 を作成した。

用語集が国際的に定着するためには、用語集の長期的なメンテナンスと更新および医学/科学的進歩と規制環境の変化への対応が不可欠である。このため、Maintenance and Support Services Organization (MSSO) が必要とされ希望企業の入札が行われた。現在 MSSO は、TRW, Inc. という軍需産業として有名な企業のヘルス部門の一部で請け負われている。この契約期間は5年間であり2003年末までである。会員数は、数百と言われており、売り上げに応じて一年間の会費額が決められている。最高8300米ドル最低3500米ドルである。

日本では、MedDRA/Jとして日本語訳を付したものを日本の維持組織であるJMOからJMO会員に供給している。JMOは財団法人日本公定書協会JMO事業室が担当しており、235会員が有料の会員として登録されている。行政機関の使用料は無料である。JMOの年会費は、最高380万円(売り上げ3000億円/年以上)、最低10万円(売り上げ50億円/年以下)となって

いる。

(3) 用語集の範囲

MedDRA は、医薬品（生物学的製剤を含む）開発（ただし、動物を用いる毒性試験を除く）のあらゆる段階、および医療用具不具合による健康への影響（例えば、カテーテル関連感染など）に適用できる。医学的用語のカテゴリーは以下の通りである。

- ・症状 ・徴候 ・疾患 ・診断 ・適応症
- ・臨床検査の名称と結果（薬物動態を含む）。・外科および内科処置
- ・病歴／社会環境／家族歴

社会環境は、通常医学用語とはみなされないが、規制データの評価に関連する場合には対象範囲となる（リスク要因との関連で治療の臨床的効果を評価する場合など）。例えば、PT；外国旅行、職業性毒物暴露、HLT；喫煙、近親者との死別などが、その例である。

上記のように定義される用語集は、市販前および市販後の両規制段階において、以下に示すようなデータの入力、検索、評価および提示に利用する目的で、規制当局と製薬企業向けに開発された。

- ・臨床試験 ・副作用および有害事象の自発報告 ・規制当局への申請 ・製品情報

MedDRA には、下記の既存用語集の用語が組み込まれている。

- ・ J-ART（1996） 基本語、慣用語
- ・ COSTART（第 5 版） 基本語（Preferred Terms）、Glossary Terms
- ・ HARTS（リリース 2.2）

次のような除外基準を採用したが、今後の用語集の範囲の拡大を制限するものではない。

a. 医学用語集であることから、下記のような規制に関する用語は範囲外とする。

- ・医薬品名／製品名 ・機器名／器具名／診断用製品名
- ・試験デザイン ・性、年齢、人種、宗教などの患者因子

b. 患者個人の健康への影響を主眼点としているので、次のものは除外する。

- ・装置の欠陥（ただし、臨床的に関連のあるいくつかの用語は例外として含まれている）
- ・患者個人よりは母集団に適用する修飾語、例えば、「まれに」、「頻繁に」など

c. 用語の採用は、上記規定の範囲内に限定する。ただし、特定分野（例えば臨床薬理学）の用語は、規制に関連する用語に限り採用する。

d. 病態のパラメーターとしての数値は除外する。

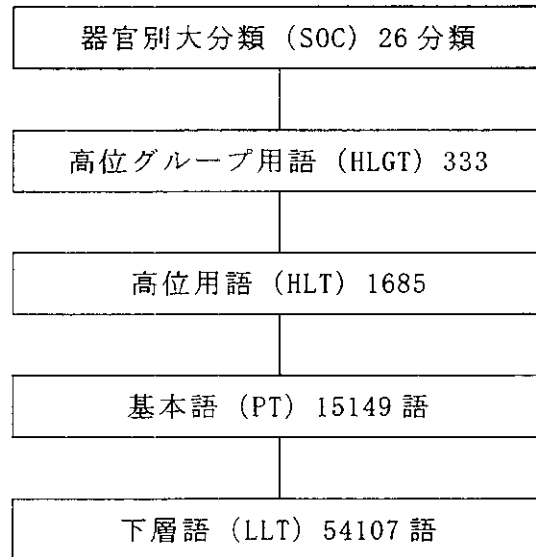
e. 通例、重症度を現す語は含まれない。重度、軽度のような用語は、例えば重度精神発達遅滞／軽度精神発達遅滞のようにその用語の特異性に関連のある場合のみに用いられる。

(4) 用語集の構造

MedDRA は、規制のあらゆる段階での臨床的に妥当な医学用語集として開発されたものであり、包括的かつ具体的なデータ入力の促進と多種多様なデータ検索を可能とする構造が付与されている。用語集の階層構造は、図 1 に示す通りである。用語集における用語間の関係は、下記の 3 つに分類できる。

- ・同等性 同義語または同等とみなされる用語は PT の下に LLT としてグループ化される。
- ・階層性 階層は上位と下位の関係またはレベルを表すもので、上位語はそれに属するそれぞれの下位語を包括する広範囲のグループ用語であり、階層レベルは用語集における縦のつながりを示している。
- ・関連性 特別検索カテゴリでは、例えばアナフィラキシーに関連する用語をひとまとめにしてある。

図 1 MedDRA の階層構造



a. 下層語 (Lowest Level Terms ; LLT)

LLT は本用語集の最下位層を構成する用語であり、それぞれの LLT は PT にリンクしている。本用語集においては、PT は、その属する LLT の概念を表記するのに適する用語である。

LLT はその PT に対し、下記のいずれかの関係を有している。

- ・同義語；同じ意味ではあるが表現の異なる用語
- ・語彙変化；同一表現に対する異なる語形（例えばフルネームと略称）や既存用語集に由来する直接語と倒置語など
- ・準同義語；通常は意味が違うと考えられているが、医薬品規制目的では臨床的に同等と扱われるもの、例えば部位や左右差の説明など
- ・LLT の一つは、データ入力目的から PT と同一の用語である。
- ・PT が表す概念を構成する下位要素

b. 基本語 (Preferred Terms ; PT)

PT は、症状、徴候、疾患、診断、治療上の適応、臨床検査、手術または内科的処置、病歴、社会環境または家族歴を表す、明確な記述語 (descriptor) であり、単一の医学的概念を表すものである。

PT は同義語である下層語を一つのグループとしてまとめている。即ち 1 つ以上の同義語がある場合、PT は、規制環境の下で使用するのに適切な用語であり、本用語集の取り決

めに従って構成されている。

PTにリンクすることのできる LLT の数に制限は無い。また、新しい PT が追加されるごとに、この PT と同一の LLT がデータ入力用として自動的に加えられる。

c. 高位語 (High Level Terms ; HLT)

HLT はそれにリンクする PT の上位語であり、解剖学的、病理学的、生理学的、病因学的または機能により、それに関連する PT をリンクさせる包括的なカテゴリである。HLT によりグループ分けされる PT は、特別検索カテゴリによりグループ分けされた PT とは異なり、すべて同一の SOC に属している。HLT を例示すれば、「気管支痙攣と閉塞」、「縦隔障害」、「肺水腫」、および「上気道新生物」などである。

HLT はデータ検索と提示の目的にのみ使用される。

d. 高位グループ用語 (High Level Group Terms ; HLGT)

HLGT は、一つまたは複数の HLT の上位語で、解剖学的、病理学的、生理学的、病因学的または機能により関連付けられている。例えば、「血管性高血圧」という HLGT は、次に示す HLT とリンクしている。「進行性悪性高血圧」、「高血圧合併症」、「門脈圧亢進」、「妊娠関連高血圧」、「肺高血圧症」、「腎性高血圧」、「高血圧および血圧上昇 NEC」および「内分泌性および代謝性二次性高血圧」

HLGT はデータ検索と提示の目的にのみ使用され、また、より広い概念で検索するために HLT をグループ化することに用いられる。

e. 器官別大分類 (System Organ Class ; SOC)

SOC はデータ検索に最も広い概念を提供する最上位階層で、下記によってグループ化されている。

病因学別、例えば「感染症および寄生虫症」

発現部位別、例えば「胃腸障害」

目的別、例えば「外科および内科処置」

MedDRA の SOC は、26 あり表 1 の通りである。

表 1 MedDRA SOC リスト一覧 (アルファベット順)

血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders
心臓障害	Cardiac disorders
先天性、家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders
内分泌障害	Endocrine disorders
眼障害	Eye disorders

胃腸障害	Gastrointestinal disorders
全身障害および投与局所様態	General disorders and administration site conditions
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders
感染症および寄生虫症	Infections and infestations
免疫系障害	Immune system disorders
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications
臨床検査	Investigations
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal, and connective tissue disorders
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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)
神経系障害	Nervous system disorders
妊娠、産褥および周産期の状態	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
精神障害	Psychiatric disorders
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
皮膚および皮下組織障害	Skin & subcutaneous tissue disorders
社会環境	Social circumstances
外科および内科処置	Surgical and medical procedures
血管障害	Vascular disorders

(5) 数字コード

MedDRA の全ての階層の用語には固有の 8 桁の数字コードが付けられている。それらのコードは特別の意味は表していない(例、或る桁は SOC あるいは特定の階層を表すなど)。MedDRA 開発の段階では各用語のアルファベット順に 10000001 から付与された。一度使用されたコードは、たとえその用語がノンカレントになっても再使用されることは無い。新用語が追加されると既存の数字コードの次の数字コードが順次付与される。

2) 利用状況

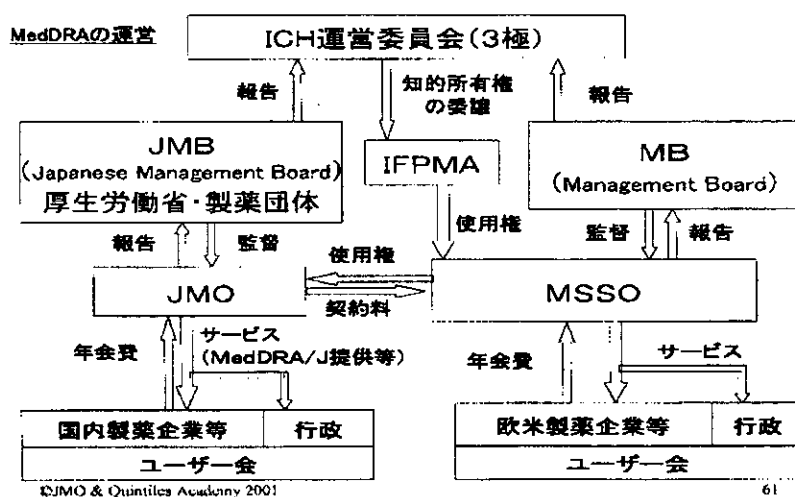
医療用具にも使用できることが手引に記載されているが、実際には医薬品分野でのみ使用されている。MedDRAの作成過程において、医療用具の規制当局も医療用具の企業団体も参加していない。1999年から会員となった製薬企業にリリースされている。厚生省は、平成11年12月28日付；医薬安第166号、医薬審第1845号 課長通知 「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の使用について」において副作用症例報告での使用を推奨している。更に平成12年11月20日付；医薬審1249号 課長通知 「治験薬に係る副作用・感染症症例報告の取り扱いについて」により、上記に準じて治験の副作用症例報告でも使用できることとしている。法的に強制されている訳ではない。

厚生労働省に提出する書類について症例報告の他新薬申請資料、再審査申請資料などにもメドラの使用が許容または推奨されているが、J-ARTで報告しても受理されている。J-ARTで提出された副作用感染症症例報告は医薬品機構でメドラに変換されデータベースに入力されている。副作用・感染症症例報告におけるメドラの使用率は現在約5割である。多くの製薬企業が2002年からの使用を計画しており使用率は急速に上昇することが予測されている。

政府全体の電子化推進施策により、副作用・感染症症例報告が電子化される予定であり、文書提出から電子ファイル提出への切り替えるためには原則としてメドラを使用する必要があり、これにより使用が急速に増えるものと思われる。

医師から報告された副作用症状を5万もある語の中から適切なものを選び出してコーディングする作業が重要なものであり、通常薬剤師や獣医のバックグラウンドを持つ職員が研修を受けた上で仕事にあたり、更に社内の医学専門家のチェックを受けることで、正確さや再現性を高めるようにしている。これは、ある程度の規模の製薬企業において可能なことであり、こういうスタッフのいない医療用具のメーカーが同じことをやるのは困難であろうと思われる。

MedDRA メンテナンスの組織は、以下のとおりである。



MedDRAの著作権は、ICHの資産であるがICHは法人格がないため、スイス国内で法人格を

持ち、ICHの事務局を務めているIFPMA(国際製薬協)が知的所有権の委譲を受けて、所持管理している。メンテナンスの実務は、米国バージニア州レストンにオフィスを持つTRW Inc. (www.trw.com)のヘルスケア部門において行われている。メンテナンス業務は、ICHのメンバー団体から構成されるマネージングボードによりコントロールされている。

日本語翻訳付きメドラであるMedDRA/Jを日本で活動する企業に提供する業務は、厚生省と日本製薬工業協会の意向により、財団法人日本公定書協会にJMO事業室を設けて行うこととなった。厚生労働省と製薬団体の代表から構成されたJMB(日本のマネージングボード)がJMOの活動を監督している。

3) ICD との関係について

ICDは疾病を分類し、統計を作成することを主目的にしたものである。このため病名は豊富であるが、副作用の分類に用いるための症状/徴候名は不十分である。医薬品関係で使用する場合にも、適応症、適応疾患名に用いる場合は有用性が高いが、分類のためのものであるため、「その他」の項目がありこれは個別症例の情報の交換をするのには適さない。これを解決するために「ICD10 対応電子カルテ用標準病名マスター」が財団法人医療情報システム開発センターにより作成され、リリースされている。この病名マスターのレコード数(病名基本テーブル)は、18805である。

メドラの発足時にもICD-9までは取り込まれており、メドラデータの中でICD-9用語への対応付けがなされており検索することができる。

ICD-10については、メドラに取り込むことが予定されていたが、その難しさのため保留のままとなっており、当面取り込み作業が行われる可能性はなさそうである。

ICDを基にしているMEDIS標準病名との対比表が必要であるとの意見があるが、どのような形で作成すべきか現在まだ検討中である。

4) 医療用具 MedWatch との関係

FDAの医薬品センターは、一応メドラを採用しているが同じFDAの中でも医療用具及び放射線センターではメドラは使用していない。MedWatchの用語は、patient code と device code の二つに分かれており、コード数は746と765でほかの用語集に比べて非常に少ない。メドラと比較した対応状況は、patient code で480/746である。これは、機械的に完全にマッチしたものと、日本語訳、語順入れ替えなどでマッチした数である。メドラの語数は、5万語以上あるので、残りの266語についても類似の用語や「言い換え」に相当するものがあると思われる。厳密に比較検討する必要はないと思われるが、266語について、関連する語をメドラの中から検索して、さらに関係を検討してみたい。どのようなカテゴリーの用語が多いのか、どの分野で共通性が高いかなどがわかるとと思われる。

Device code とマッチしたものは15であるが、これはむしろ用語の中で例外的なものであり、また一見マッチしているように見えるが意味が違うものもある。

メドラでは、原則として医療用具そのものは含まれていないが、用具の挿入、留置、除去などの措置を含む用語、用具の使用者、関係する感染症などの用語が100以上含まれている。カテーテルとかペースメーカーなど体内に挿入する用具でよく使われているものに関

する用語が含まれている。用具に関連する措置や有害事象をメドラに追加していくと、将来相当膨大な数になることが予想されるが、現状では少数であるので、今後の収載方針などについてメドラ管理組織においてもまだ議論されていない。

5) 用語集としての一般的な問題点

使用目的との関係をよく考慮するべきである。メドラは医薬品規制に使うことを主目的としており、製薬企業が使うことを強く意識している。しかし、臨床現場でも電子カルテに副作用症状を書き込むために必要となって来ており、使用目的が広がりつつある。

メドラでは、副作用用語からスタートしており、症状名に重点があるため病名、疾患名はやや弱い。医薬品添付文書の記載の中で、副作用関係の用語は90パーセント以上カバーしているが、病名等が記載されている適応症/効能では、50パーセント程度のカバー率である。

それぞれの用語がどの範囲を示すのか正確に定義されていることが望ましいが、実際にその作業を行うことは困難である。ドーランド医学事典が主要な参考資料となっている。

国際商品である医薬品に係わる用語集はグローバルに使用すべきものであり、共通部分は英語で作成される。そのため日本語にうまく翻訳出来ない用語、二つ以上の意味があったり、二つ以上の翻訳語がある場合の整理はなかなか難しい。一口に英語と言っても英国式と米国式の綴りがあり、形容詞と名詞の語順にも種類があるので、それらの日本語との関連づけも工夫が必要である。

メンテナンスをどう行うかが重要な問題である。メドラの場合は当初年4回の改正を行い、頻繁すぎてかえって不便であるので現在は年2回3月と9月に更新することになっている。会員が新しい語を追加したり変更したり提案することで、充実していくシステムになっている。変更を含めて維持管理するためには、膨大な費用を必要とし現在会員企業の会費により運営されている。実用はバージョン2.0から始まり現在の5.0まで10以上のバージョンがあるが、上位互換にはなっていない。そのためどのバージョンを使用するか、古いバージョンで作成されたデータとの比較解析をどのように行うかなどバージョンコントロールの問題が議論されている。

メドラは敢えて「本」の形をとらずCDにコピーされたデータベースの形をとっている。今後の用語集はこういう形をとるものが主流になると思われるが、利用するためにはパソコンが必要である。コンピューターハードの性能とブラウザの性能および利用者のパソコン使用能力が用語集が役に立つかどうかの重要な要素になる。

メドラは、昨年11月よりウェブでの検索システムサービスをはじめているが、利用しているのは、会員の約1/3である。

利用形態は、大手企業では社内のLANの中に組み込んで使用している。その他市販の検索ソフトを購入してスタンドアローンで利用してもよいし、上記のウェブ検索システムと合わせて3つの利用方法がある。パソコンやインターネットは、事業活動には必須のものとなっているが、十分に特性を活かして使いこなせているかはもんだいのあるところである。利用者の能力に合わせた、供給方法が必要である。

*参考文献など

- 1) 医薬品規制用語集バージョン 4.1 手引書 財団法人日本公定書協会 JMO 事業室
- 2) www.meddramsso.com
- 3) www.sjp.or.jp

5-1 GHTF SG2の動き

1. はじめに

GHTF(Global Harmonization Task Force グローバル整合会議)は日米欧加豪 5 カ国の官民共同の国際フォーラムである。GHTF の目的は医療機器の安全性・有効性及び品質の確保、規制整合による貿易の促進、官民の規制コストの削減、健康被害からの保護、技術革新の促進をすることにある。

ここには 4 つの研究グループ(Study Group, SG と略)があり、医療機器規制の 4 つの側面を検討している。この SG の活動範囲は SG1: 市販前承認審査、SG2: 市販後監視、SG3: 品質システム、SG4: 法的監査手順の検討である。1996 年 2 月に SG2 の検討が開始された。SG2 (メンバー約 20 名) では市販後の報告制度を議論してきた。医療機器の関する市販後の報告には 3 つのパターンがある、すなわち①製造業者から行政当局への報告②各国行政当局の報告③使用者から行政当局への報告である。

その中で SG2 では各国の報告制度の比較、製造業者から行政当局への報告ガイダンス及び各国行政当局間の報告基準・パイロットスタディが検討されてきた。現在すでに最終文書となったものは次の表の通りである。

SG2	SG2/N21R1	製造業者又はその法的代理人の有害事象報告ガイダンス
	SG2/N8R4	医療機器のビジランス報告に関する情報をどのように取り扱うかの指針
	SG2/N9R5	医療機器ビジランス報告
	SG2/N6R2	米欧加豪日における医療機器事故報告システムの比較
	SG2/N7R1	行政当局への製造業者の最小データ
	SG2/N16R5	責任と任務

2. SG2 の目的

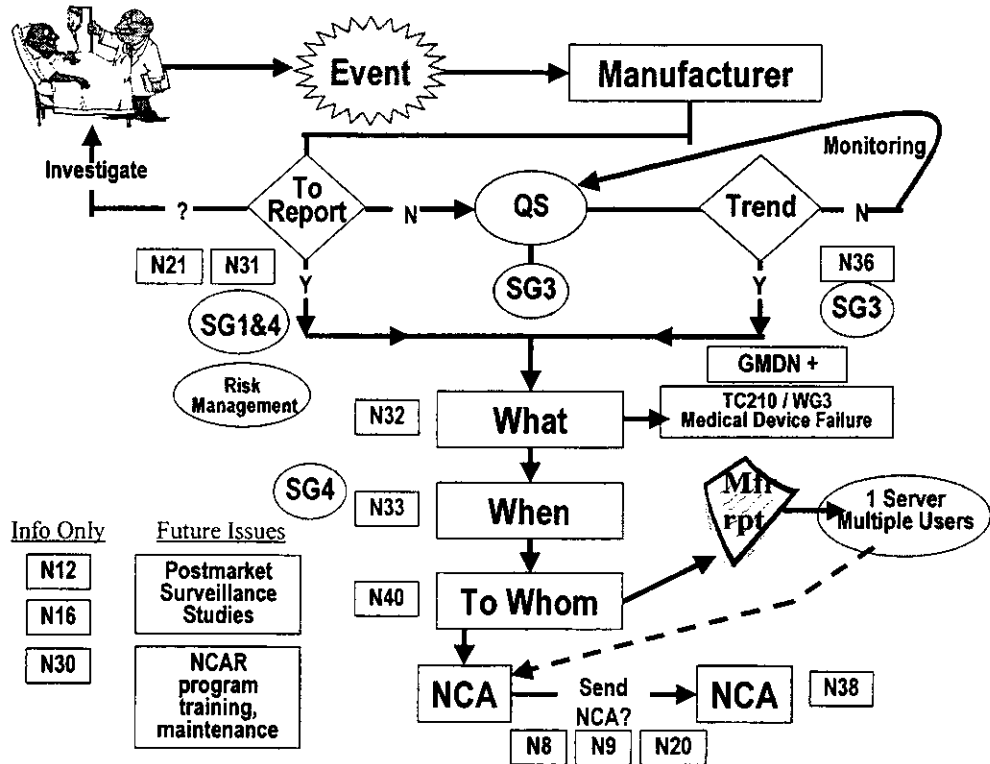
医療機器が市販後に関与する事故などの報告の目的は 発生した事故などを行政当局に報告し適切な処置を取ることにより、同じ事故などが異なる場所で、繰り返し起こることを防止することである。またこのような再発の社会的重要性を緩和する様な情報を広く知らせることにより、患者、使用者及び他の人の安全性及び健康保護を改善することである。したがって製造業者から行政当局に適切な報告がされ、調査、評価が行なわれ、適切な処置がとられる必要がある。今日 医療機器がグローバルな市場で使われており、市販後の報告制度も効率的なものとするためにはグローバルな整合が求められている。

3. 2つのアプローチ

これまで主に検討されてきたものは次の 2 つである。

- ① 製造業者から行政当局への報告
- ② 各国行政当局の報告

市販後の報告は機器の使用施設で有害事象が発生し、製造業者が行政当局に報告する。その後 必要な情報が行政当局間で交換される。このようなフローと SG2 でこれまで検討してきた又は現在検討している文書番号を示したものが、次の図である。



次に これらの状況を2つのパターンに分け、その検討されている文書を説明する。

4. 製造業者から行政当局への報告

(1) N21R8

- SG2 では製造業者が医療機器の市販後何を報告すべきか、各国の制度をベースにガイダンスを作成した。このガイダンスのタイトルは”製造業者又はその法的代理人の有害事象報告ガイダンス (Adverse Event Reporting Guidance for Medical Device Manufacturer or its Authorized Representative)”である。製造業者から行政当局へ報告すべきことを Adverse Event (有害事象) とした。Adverse Event を有害事象としたのは 事故では対象範囲が狭すぎ、不具合では範囲が広すぎるからである。

このガイダンスが作られるまでに、次のような過程を経ている。最初 各国の報告制度の比較検討が行なわれ 共通点の確認が行なわれた。ついで報告すべき事例のケーススタディが行なわれた。さらにこの検討の過程で報告すべきかどうかの条件をまとめ、ディシジョンツリーとする試みがされたが、合意が得られなか

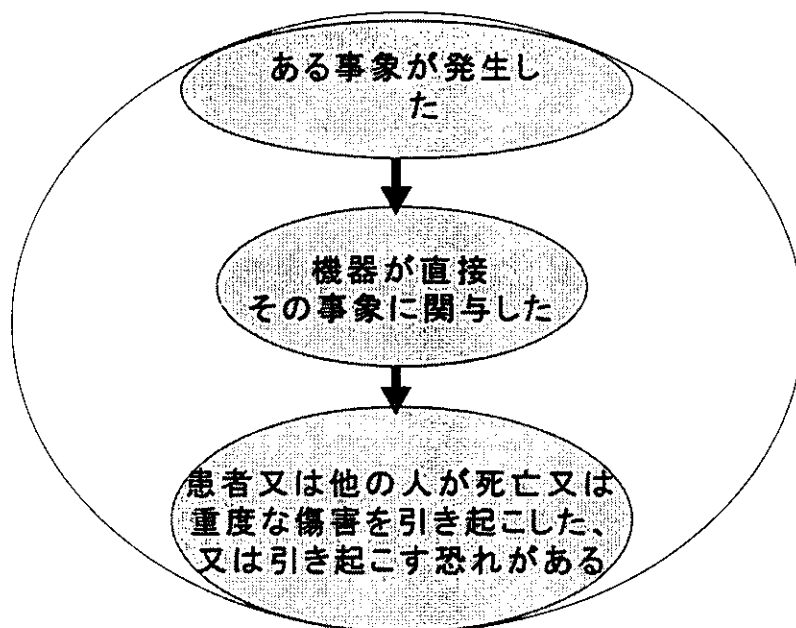
った。この一連の検討から、報告の考え方をまとめガイダンスを作った。
このガイダンスには三つの内容が含まれている。その内容は①原則としての報告すべき有害事象②例外として報告不要な有害事象③特殊なこととしてユーザーである。

● 報告すべき有害事象

報告すべき有害事象はどのようなプロセスで判断すべきであろうか。製造業者が行政当局へ報告すべき有害事象は まず次の3つの条件を満たすことである。このような場合は有害事象として原則として行政への報告が必要である。

- ・ ある事象が発生した
 - ・ 医療機器が直接有害事象に関与していた
 - ・ その事象が次の結果の一つをまねいた
- 患者、使用者又は他の人の死亡
—患者、使用者又は他の人の重度な傷害
—死亡又は重度な傷害はなかったが、患者、使用者又は他の人が死亡又は重度な傷害になる恐れがある

行政当局へ報告すべき有害事象は、簡単な図に示すと次のようになる。



“ある事象が発生した“ということには”機器の機能又は性能の故障又は劣化、機器設計又は製造の不充分、機器のラベリングの不正確などである。また重大な公衆衛生の懸念、入手することが出来る文献、科学資料なども事象の発生として考えることになる。

ここでいう“重度な傷害”とは次の状況をいう。

- －生命を脅かす疾病又は傷害
- －身体機能の回復不可能な傷害又は身体機能の回復不可能な障害
- －身体機能の回復不可能な傷害又は障害を防ぐために、医療又は外科的な介入を必要とする状態

報告すべき一般原則は以上の通りであるが、判断が疑わしい場合は製造業者に報告することを奨めている。

また前項の理解を深めるために、報告すべき有害事象の事例を示している。

● 報告不要な有害事象及び事例

有害事象であっても以下のルールに当てはまる場合、製造業者は行政当局への報告は不要である。

* 機器の欠陥が、使用前に使用者に発見された場合

製造業者が供給した取扱説明書に載せている規定の有無にかかわらず、使用者によって通常発見されるような機器の欠陥であって、重度な傷害が発生していない場合、報告する必要がない。

* 患者の容体が原因の有害事象

製造業者が、有害事象の根本原因が患者の容体にあるという情報を得ているとき、その有害事象は報告する必要がない。これらの容体は、機器の使用前からのものであるか、又は使用中にも発生する可能性がある。報告不要であることを正当化するため、製造業者は、機器が意図した通りに動作し、機器が死亡又は重度な傷害の原因ではない、又は寄与していないと結論づける有益な情報を入手すべきである。

* 医療機器の使用壽命

* 正常に機能した故障保護

設計上の機能として、ハザード（適切な規格又は文書化された設計インプットにより）になる故障が保護されたため、重度な傷害又は死に至らなかった。その有害事象は報告する必要がない。

* 死亡又は重度な傷害の発生確率がわずか

死亡又は重度な傷害にいたる可能性はあるがまだ発生していない、しかし死亡又は重度な傷害を引き起こす確率がわずかであり、かつすでにリスク評価が行なわれており、許容されたものとして文書化されている。このような有害事象は報告する必要がない。

* 予測及び予知できる副作用

製造業者のラベリングに明確に記載されている副作用、又は臨床的に予知可能としてよく知られていて、機器が指定通りに使われるとき機能的に、数量的に予測可能な副作用は、報告不要である。

* 勧告書に記述された有害事象

製造業者が回収による勧告書を発行した後で発生した有害事象は、勧告書に記述されていれば、個別の報告は不要である。

* 各国行政当局によって認められた報告免除

一般的で、良く知られ文書化された事象は各国行政当局によって報告免除になるかもしれないし、製造業者の要求によって定期報告に変更されるかもしれない。

(2)N36 トレンド

上で述べたように、報告免除のルールが明確にされたわけである。しかし免除されたといっても、その有害事象の発生頻度が著しく増加した（著しいトレンドの変化）場合は 再び報告が求められる。

製造業者は品質マネジメントシステムの手法を用いて、トレンド分析を行い、著しいトレンドの変化をつかみ、必要により行政当局へ報告しなければならない。

(3)N33 報告期限

製造業がいつまでに行政当局へ報告すべきかということは重要なことである。現在まだ検討中であるが、この文書のエッセンスは、“製造業者は有害事象かどうかを判断しなければならない。報告すべき有害事象は気がついてから、できるだけ早く、30日を超えることなく行政当局へ報告しなければならない。また死亡又は重度な傷害、又は重度な公衆衛生が懸念される場合、即刻（immediately）報告しなければならない。” 即刻（immediately）とは“気がついてからできるだけ早く、しかし10日を超えないで”報告しなければならない。この場合、各国の報告期限は2日から15日とばらついている。日本は15日を期限としており、まだこの文書に合意していない。

(4)N31 ユースエラー

ユースエラーに関しては各国の制度の違いが大きく、N21 文書では各国の合意が出来ていないため、特殊な扱いとなっている。すなわち FDA は有害事象であれば報告すべき、EU は報告の必要はない、日本は明らかに使用者のエラーは報告の必要はないという立場を取っている。しかし行政当局としては、患者の死亡又は重度な傷害を発生したユースエラーの報告を望んでいる。ユースエラーは N31 として現在検討している。

エラーを2つに分けている。一つは、ユースエラー、もう一つは誤使用（Abuse）である。

ユースエラーとは製造業者が意図していたことと操作者が期待していたことがミスマッチしたことによる。うっかりミス、一時的な過ちも含まれる。

誤使用とは“製造業者のリスクコントロールの手段を越えて使用者、操作者の無責任な行為によって生じること”定義している。

ユースエラーに関する有害事象で、死亡又は重度な障害を発生した場合、製造業者は行政当局へ報告すべきである。発生していない場合、報告する必要がない。しか

しトレンドの顕著な変化がある場合、又は製造業者が死亡又は重度な傷害を防ぐため是正措置を行う場合は報告する必要がある。

誤使用（Abuse）は報告の必要がない。これは機器使用施設で取り扱われるべきである。

(5)N7 行政当局への製造業者報告の最小データ

製造業者が行政当局へ報告する際、最小限どのようなデータを報告すればいいかをまとめた文書である。各国での報告における共通の項目を洗い出し、必要最小限なデータセットを示している。

5. 行政当局間の情報交換

(1)N8/N9 ビジランス報告の情報をどのように扱うのか/報告書式及びガイダンス

行政当局間での情報交換は、切迫した危険がない限り実施された処置又は実施予定の処置に関するものに限るべきである。この文書では①いつ、どのように有害事象について国内に知らせるべきか②情報を国内に公表する前に考慮すべき点③有害事象情報を国内でどのように公表するかを決定する基準リスト⑤行政当局が公衆に情報を配布することを決定する場合の手続きなどのガイダンスが定められている。

N9 は行政当局間での情報交換に用いられる報告書式とその記載要領である。この書式の中で機器の一般名称欄がもうけられている。

(2)N20 行政間のビジランス交換

行政当局間有害事象の情報を交換する際の条件をまとめている。特にどのようなクライテリアの情報を交換すべきか、参加国間でのパイロットスタディをやりながら条件を定めていった。情報を交換した際の秘守義務が問題である。

(3)N38 行政当局間報告の対応方法

この文書は行政当局間の情報交換を、この SG2 の参加国の間だけでなくさらに普及させることを意図したものである。今年の秋までにワーキング文書を作る予定である。

6. 市販後監視（PMS）

市販後の医療機器の安全性を確保するために、有害事象報告の他に市販後監視（PMS）がある。これは市販後の医療機器を体系的に調べることである

①何故 PMS が必要か？

・長期又は短期使用経験により発生率が異なる事がある。

（新医療器機においては、発生率が極度に低い不具合が存在することもあり、市販された後に長期のデータが必要となる場合がある。）

・トレンドの変化

・臨床から使用形態の変化

（医療機関における治療と自宅治療の違い等、実際の使用形態を考慮に入れた場合、治療時と異なる対照群（患者）による変化を確認にする必要がある。）

- ・不具合報告に現れない現象についての考察。
(AEレポートからは機器の性能等(例 IVD)が判明しないことが有る)

②推奨されるアクション

- ・新医療用具の年次報告 (Annual reporting of new technology)
- ・承認条件 (Condition of approval)
- ・不具合の発生の原因と結果のパターン確認 (For cause ,EG,,as a result of AE pattern)

- ・疫学調査的な考察(Plug Hole in the system)

- ・その他

③問題点

- ・製品によって異なる (product variability)
- ・国による要求事項の差 (requirements by country vary)
- ・時間と費用がかかる (expensive)
- ・性能の定義と落とし所の定義 (definition of acceptable performance and endpoints: asking the point and specific program?)

新作業項目としてこれから検討される。

1. イズミール会議：1999年4月14-16日

NWIPとして、Medical Devices-Nomenclature and system for adverse medical device event Reportingが提案された。この目的及び概要は次の通りである。

－医療機器不具合事象は、患者やユーザによって述べられ、製造業者によってモニター、評価され、政府機関に報告、評価され、患者やユーザや製造業者その他に公開される。用語の正確さ、一貫性及び適切な情報の有用性が要求される。

－ISO15225は、医療機器を特定するためのシステムや一致したコーディングを規定しているが、不具合事象の結果としてモニタリング、評価、是正、防御措置をするには不十分である。

－現在、FDA(Medwatch system and the 3500A coding manual), MEDDRA(Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs)及びヨーロッパの医療機器 Vigilance processなどで用いられている Nomenclatureがある。

しかし、FDAシステムは多くの記述はあるが組織化された Nomenclature になっていない。

また、MEDDRAは、医薬業界で用いられているため医療用具としての必要な用語の多くが無い。

－これらのシステムをベースに調和の取れた ISO 規格を作成する必要がある。

－この規格の発行は、2001.12を予定している。

本委員会にて、NWIPを進めるべきであることが同意され、更に全体会議にて、この NWIP の提案を TC210 の投票に回付することが了承された。

2. シカゴ会議：2000年5月8-9日

WD ISO 19218-Nomenclature and system for adverse medical device event reporting の開発のためのプラン。

この NWI は、TC210 によって承認された。作業の目的は、不具合事象関連の用語の Nomenclature を開発することである。従って、不具合事象についての情報が各国間で共有される時、事象の特質が明らかにされ一般に理解されるだろう。このように一致した Nomenclature が無い場合、GHTF によって実施されるパイロット“テスト”はかなりの混乱とミスコミュニケーションが生じる恐れがある。作業の背景、出発の一つのポイントとして役立つ FDA 3500A Coding Manual と MedDRA の関連作業の説明があった。FDA の Coding システムの独立した評価の結果は、次回のこの会議に回付する予定であることが説明された。更に審議後、次の最初のステップとしてこの新しい検討がされるべきことが同意された。

－TC210 の委員とリエゾンは、この作業が WG3 に以前に委託された GMDN よりも異なった専門的技術を必要とすることを認識しているが、この新しいプロジェクトの見地から WG3 の参加者に審議要請することになると考えている。

特に、GHTF は、作業に貢献できる専門家を指名するよう要請されるであろう。なぜなら GHTF は、発生する Nomenclature の主要な Stakeholder になるだろうからである。

－ハンセル氏は、Nomenclature の開発のためにプラン、構成および timeline を準備する彼と共に作業する WG3 の小人数のグループからなる参加者を指名する予定である。このグループは、そ

の結論を 2000 年の夏の早い時期までにだし、その報告書を参加者の招待状と共に回付し、全体の WG3 会議は、2000 年 10 月に開催される予定である。

ファブ氏は、マンクチャーの開発のために以下のことを準備することは役立つかもしれないことを示唆した。

- マンクチャーを構成する原理とルールを規定した EN ISO 15225 に類似したドラフト規格
- 用語やコードがどのように開発されるのかを述べた“ゲームプラン”例えば GMDN の EAT や DTGs によって演じられた役割を満たす構成。

3. 東京会議：2001 年 4 月 9-10 日

「ISO 19218 プロジェクトプランの検討」について

- ISO 19218 のタイトルと作業項目を審議し不具合事象のコーディングシステムを規定することを明確化した。すなわちタイトルは、Coding system for adverse medical device event reporting とし、概要は、This International Standard specifies an adverse medical device event coding that is compatible with ISO 15225 and efforts for global harmonization for medical devices. とした。
- 当初は、Medwatch (Form3500A) を基にまとめていく方向であったが、Coding system において体系的でないなどの問題点 (Evaluation of the Coding System for Device Problems and Patient Effects Used to Report Adverse Medical Device Events to the Medwatch Program: Prepared by CODA, Inc. for FDA 参照)があるため、2001 年 6 月までに各国の実情をアンケート調査し、次回会議までに集計され審議する。WG 3 としての原案は、2002 年 12 月までにまとめる。

4. ワシントン会議：2001 年 9 月 11 日

- 医療機器不具合報告のコーディングシステム

関係団体へのアンケートの回答の概要報告が Hansel 氏よりあった。

- ISO19218 (医療機器不具合報告事象のコーディングシステム) の現状

デッドラインに関して ISO の要求事項は特になく、WG としてスケジュール化する。

現行のシステムが用いられ採用できるかどうか決定するために今ある規格を調査してきた。

もっと生産内容に直結し企業間の使用に適したものとすべき意見がでた。

- 専門家の採用

各国から参加のパイロットグループは現在まで、Hansel 氏、Healey 氏、Graham 氏、Wallroth 氏と Lofqvist 氏である。その業務としては、単なるコーディングシステムではなく GMDN と連携したコーディングシステムの仕様を作成することにある。これは、FDA 主導の方向転換である。この作業のスケジュールは、アンケート回収のあと 30 日かかるので、それ以降に決まる。Medwatch は、FDA のコードに連結していることに注目すべきである。