令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「体外診断用医薬品に係る安全対策のあり方に関する研究」

分担研究報告書

体外診断薬の安全対策に係わる報告体制：国内における体外診断用医薬品の副作用報告制度および医療機器の不具合報告制度の現状と課題

研究分担者　古川　泰司　帝京大学医学部附属病院検査部
研究分担者　大西　宏明　杏林大学医学部付属病院臨床検査部
研究代表者　矢冨　裕　東京大学医学部附属病院検査部

本分担研究の目的 1
体外診断薬に承認制度が導入された経緯 2
　現行法整備までの状況 2
　体外診断薬の医薬品としての範囲を明確化 2
体外診断用医薬品の現行法令上の位置づけ 3
　概要 3
　体外診断用医薬品の製造販売業及び製造業等 4
体外診断用医薬品の安全対策 5
　安全対策の対象 5
　安全対策の概要 5
医薬品の安全対策運 6
　製造販売業者からの国内副作用等報告 8
　外国での新たな措置の報告 9
　研究報告 9
医療機器の不具合報告について 10
　PMDAのHPから検索 10
　厚生労働省部会資料からの検索 10
現行法規下の問題点 11

本分担研究の目的

本研究報告で別に述べられるが、体外診断用医薬品は、法令上は医薬品の扱いとなっており、安全対策としての副作用報告についても医薬品としての管理が求められている所である。

本分担研究では、国内における同運用実態を、厚生労働省が開示している内容、PMDAの検索WEBサイトなど、通常使用できるリソースを用いて実際に検索、閲覧作業を行い、実臨床に供する情報を得るためにどのような環境が用意されているかを明らかにし、国内における規制の問題

点の洗い出しの参考とする。

体外診断薬に承認制度が導入された経緯

現行法整備までの状況

体外診断用医薬品（体外診）は、現在医薬品として医薬品医療機器法によりその製造販売が規制されている。しかし、同法整備は現状の医療保険制度の設立と同時期に整備されたものではない。第二次世界大戦後の医療状況から、1980年代初期までは、体外診は試薬等の雑品として販売されており、薬事法の承認許可を受けている製品はごくわずかであったと言う{土井, 2016 #1}。また医療行為と体外診との関係も未整備で、現行法規（医政発0810第1号 平成30年8月10日）の様に臨床検査の精度を担保する仕組みもなかった。自家調製試薬（臨床検査施設内で作成、調整した試薬）の使用も現在より一般的で、体外診の使用・運用を規制する状況は作りにくかったと考えられる。従って、承認許可を受けていない製品で医療行為を行っても薬事法違反として取り締まりが行われる事はない状況であったとされる。体外診を供給する側としては、面倒な承認申請をするより試薬で販売する方が簡便であったことは用意に推測できる。また、検査そのものの診療報酬点数は明記され、医療用医薬品のように品目ごとに承認を得て薬価収載されなければ保険医療償還を受けられないということもなかった。

一方、上述の状況は、薬事法の承認を得て体外診断薬を製造販売している企業にとっては、その努力が正当に評価されない状況であり、都市部を中心とした工業協会が臨床検査薬委員会を設置して、企業側からの品質確保と医薬品としての信頼性確保のための活動が続けられていた。また、国内企業のみならず、海外の企業からも体外診の品質を正当に評価する環境が望まれていた。

このような状況にあって、医療機関や臨床検査施設間での検査値のばらつきが大きすぎ、医療上問題であるとの声が医療関係者等から上げられた。その原因として、医療機関や臨床検査施設の検査技術や精度管理の不備とともに、臨床検査に使用する試薬や体外診断薬の品質にばらつきが多すぎること、精度管理に必須である標準血清等が供給されていないこと等があげられた。医療機関や臨床検査施設の精度管理については、日本医師会、臨床病理学会（当時名称）などが中心となり、指導・教育が開始された。これに呼応する形で、外部精度管理事業が1967年に日本医師会により、1989年に日本臨床衛生検査技師会により開始され、現在に至っている。

体外診断薬の医薬品としての範囲を明確化

1985年、臨床検査に用いる体外診断薬は、医薬品としての範囲について混乱があったということで、医薬品としての範囲を明確化する通知が厚生省から発出された。このことについて、「当

時は，体外診断薬については相当数の薬事法違反品が取り締まられることなく流通していた…、厚生省が取った措置は，これらの混乱した状態を改善する上で極めて重要な意味をもつものであった．このような厚生省の方針の明確化により，それまで試薬として販売されていたものは順次薬事法に基づき承認申請され，承認を得て販売されるようになった．上述経緯より、体外診の信頼性・精度が正しく維持される状況が整ったと考えられる。」と、コメントされている[1)]。一方、体外診の安全対策については、医薬品と同様の管理が求められる事となり、副作用報告がその主な道筋として用いられることになった。

これらの動きに対して、業界団体も対応を行い、東京・大阪を中心として委員会活動が行われていたが、1983 年に日本臨床検査薬協会が設立され（1989年一般社団法人化）、製品の標準化・規格化、教育活動などを行っている。

この後、2014年に現行法である、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下「薬機法」という。）として、更に取り扱いは明確化された。

体外診断用医薬品の現行法令上の位置づけ

概要

臨床検査の現場で用いられる各種試薬類については、薬機法　第二条において、

> 第二条　この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。
> 一　日本薬局方に収められている物
> 二　人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であつて、機械器具等（機械器具、歯科材料、医療用品、衛生用品並びにプログラム（電子計算機に対する指令であつて、一の結果を得ることができるように組み合わされたものをいう。以下同じ。）及びこれを記録した記録媒体をいう。以下同じ。）でないもの（医薬部外品及び再生医療等製品を除く。）
> 三　人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であつて、機械器具等でないもの（医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品を除く。）

と記載されており、体外診断用の試薬（人の疾病の診断に使用されることが目的とされている物）は「医薬品」の範疇に置かれている。また、この後に、

> 第二条
> １４　この法律で「体外診断用医薬品」とは、専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないものをいう。

と記載されており、「体外診断用医薬品」（以下、体外診という）が、「医薬品のうち」であることが明記されている。従って、特にことわりのない限り、体外診は医薬品と同等の規制を受

け、これは安全対策についても同様である。一方、製造販売の承認等については別途規定されている

体外診断用医薬品の製造販売業及び製造業等

体外診の製造販売承認については、薬機法第五章、で以下の様に規定されている。

第二十三条の二　次の表の上欄に掲げる医療機器又は体外診断用医薬品の種類に応じ、それぞれ同表の下欄に定める厚生労働大臣の許可を受けた者でなければ、それぞれ、業として、医療機器又は体外診断用医薬品の製造販売をしてはならない。

医療機器又は体外診断用医薬品の種類	許可の種類
高度管理医療機器	第一種医療機器製造販売業許可
管理医療機器	第二種医療機器製造販売業許可
一般医療機器	第三種医療機器製造販売業許可
体外診断用医薬品	体外診断用医薬品製造販売業許可

とされ、高度管理医療機器、管理医療機器、一般医療機器、とともに体外診の製造販売業及び製造業等への規定が明記されている。そして、製造販売許可の基準（第二十三条の二の二）、製造業の登録（第二十三条の二の三）に関する記述がある。

第二十三条の二の五　医療機器（一般医療機器並びに第二十三条の二の二十三第一項の規定により指定する高度管理医療機器及び管理医療機器を除く。）又は**体外診断用医薬品**（厚生労働大臣が基準を定めて指定する体外診断用医薬品及び同項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。）の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

２　次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

一　申請者が、第二十三条の二第一項の許可（申請をした品目の種類に応じた許可に限る。）を受けていないとき。

二　申請に係る医療機器又は体外診断用医薬品を製造する製造所が、第二十三条の二の三第一項又は前条第一項の登録を受けていないとき。

三　申請に係る医療機器又は体外診断用医薬品の名称、成分、分量、構造、使用方法、効果、性能、**副作用**その他の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでのいずれかに該当するとき。

イ　申請に係る医療機器又は体外診断用医薬品が、その申請に係る効果又は性能を有すると認められないとき。

ロ　申請に係る医療機器が、その効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医療機器として使用価値がないと認められるとき。

ハ　イ又はロに掲げる場合のほか、医療機器又は体外診断用医薬品として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

四　申請に係る医療機器又は体外診断用医薬品が政令で定めるものであるときは、その物の製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。

同条文は、医療機器と並列で規定されているが、許可の種類は明確に区別されている。ここ

で、「副作用」についての言及があるが、販売・承認にかかわる記載であり、市販後の安全管理に関する記述ではない。

体外診断用医薬品の安全対策

安全対策の対象

体外診を含む、医薬品等に係わる安全対策として、以下の様に規定されている。

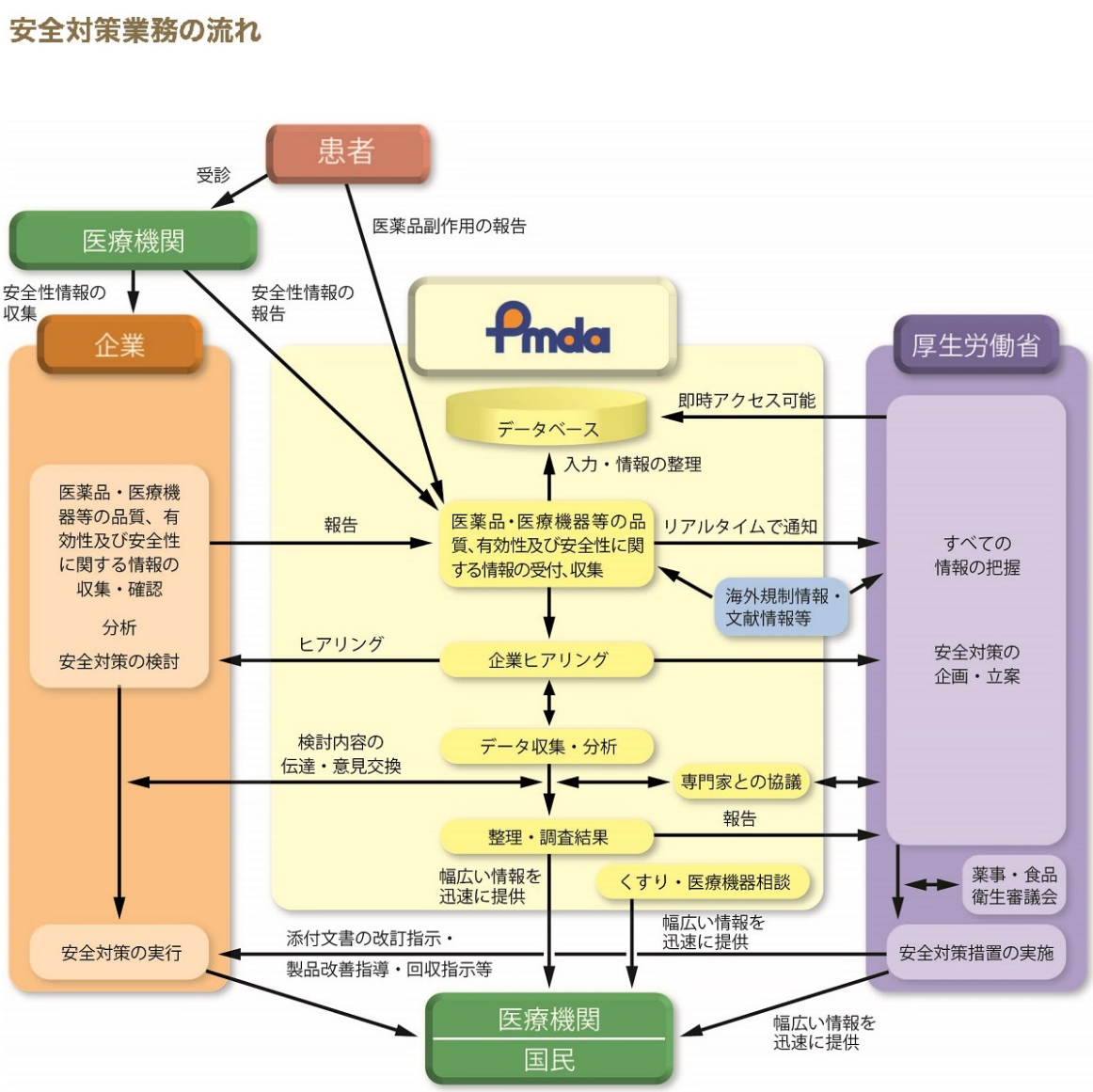
> 第六十八条の十　医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は第十九条の二、第二十三条の二の十七若しくは第二十三条の三十七の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器又は再生医療等製品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。
>
> 2　薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。
>
> 3　機構は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成十四年法律第百九十二号）第十五条第一項第一号イに規定する副作用救済給付又は同項第二号イに規定する感染救済給付の請求のあつた者に係る疾病、障害及び死亡に係る情報の整理又は当該疾病、障害及び死亡に関する調査を行い、厚生労働省令で定めるところにより、その結果を厚生労働大臣に報告しなければならない。

医薬品以下の品目について、「副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡」と「感染症の発生」について、製造販売業者および医療機関からの報告義務が示されるとともに、機構（PMDA）による調査義務が定められている。ここでは、安全対策に係る規定について、「医薬品」、「医療機器」への言及はあるが、「体外診断用医薬品」としては明記されていない。従って、ここで指示されている厚生労働省令において、体外診は「医薬品」の枠組みで管理されていることがわかる。

安全対策の概要

機構の安全対策業務の概要は、下図のようにまとめられている。「医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する情報」の発信元として、医療機関、患者と企業が挙げられており、これを一元的に収集することが示されている。その収集・整理は、「製造販売後の医薬品、医療機器、再生医療等製品などによる副作用・感染症・不具合や、開発段階で発生した副作用等

について、製造販売業者や医療機関からの報告を迅速かつ効率的に収集しています。」と説明されており、体外診を含む医薬品：副作用、医療機器：不具合、と言う対応で業務が行われていると理解される。

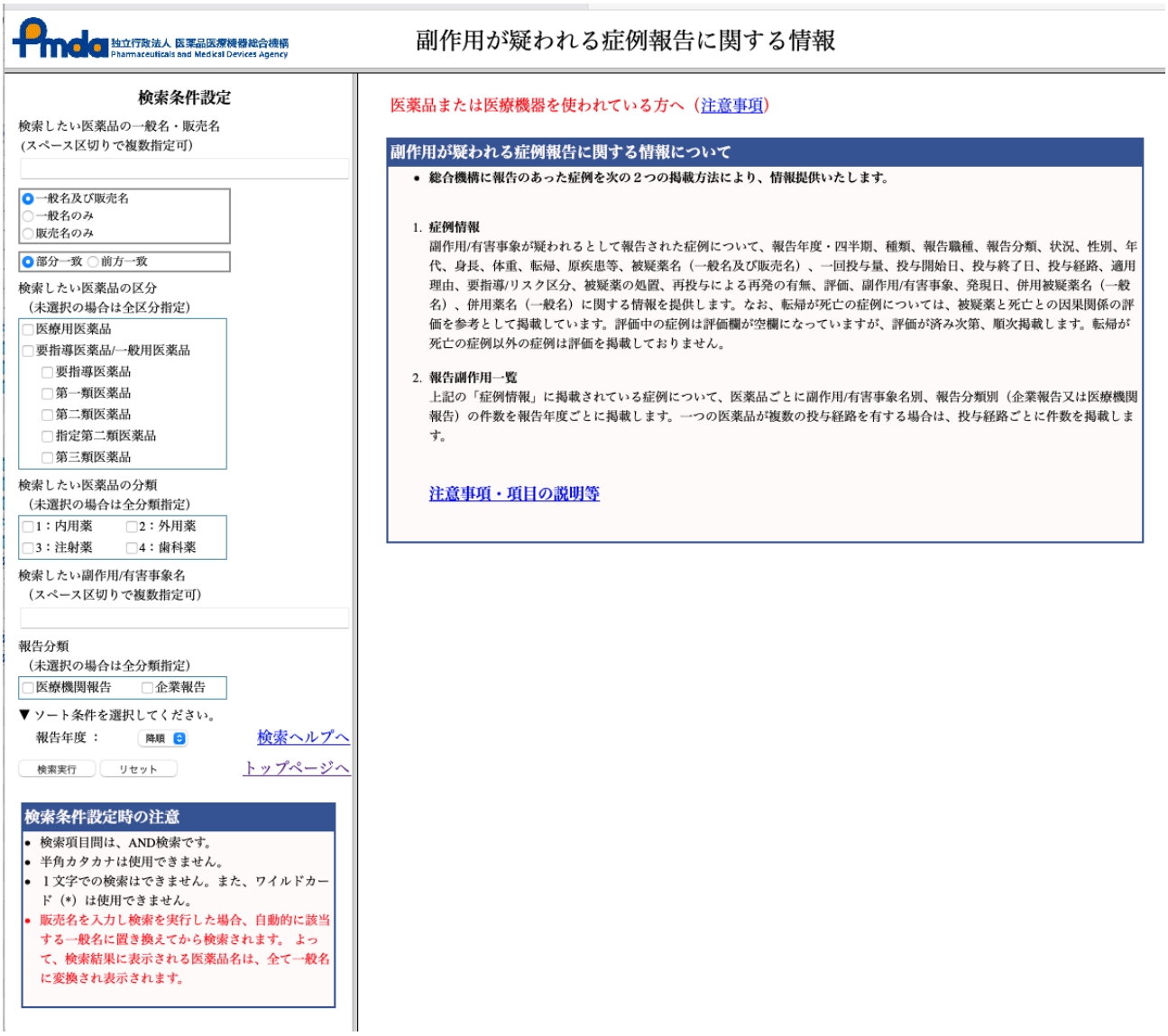


(https://www.pmda.go.jp/safety/outline/0001.html)

医薬品の安全対策運用

医薬品の安全対策運用は、すなわち副作用情報の収集に他ならず、これに係わる情報としては、PMDAの副作用報告ページなどを参照して収集する事となる。具体的WEBページとして、以下が用意されている。

https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp



医薬品の一般名・販売名、医薬品の区分、分類などから検索が可能となっているが、想定されるように体外診を対象として検索しても、ヒットされない。

別の検索方法としては、厚生労働省が公開している、薬事・食品衛生審議会(医薬品等安全対策部会)

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127867.html

に掲載されている資料に「医薬品等の副作用等報告の状況について」の議題内容があり、この内容から確認ができる。例として、令和４年度　第１回審議会の内容を掲載する。

議題３ 医薬品等の副作用等報告の状況について

資料３－１ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の12の規定に基づく薬事・食品衛生審議会への副作用等報告について［PDF形式：127KB］

資料３－２ 製造販売業者からの国内副作用等報告の状況［PDF形式：2.7MB］

参考資料 薬効分類表［PDF形式：191KB］

資料３－３ 外国での新たな措置の報告状況［PDF形式：1.4MB］

資料３－４ 研究報告の報告状況［PDF形式：647KB］

資料３－５ 医薬関係者からの副作用報告等の状況［PDF形式：757KB］

資料３－６ 救済給付の請求に基づく副作用等報告の状況［PDF形式：277KB

資料３－７ 患者からの医薬品副作用報告の状況について［PDF形式：386KB］

製造販売業者、外国での新たな措置、研究報告および医療関係者からの報告を確認する資料が提供されている。

製造販売業者からの国内副作用等報告

一般的な医薬品の副作用報告は、製造販売業者から提出されており、体外診についても本来同報告書に掲載されるべき内容と考えられる。ここで参考資料として、薬効分類表が提供されており、体外診についても下記の様な検査用試薬の分類番号が用意されている。

741	一般検査用試薬
742	血液検査用試薬
743	生化学的検査用試薬
744	免疫血清学的検査用試薬
745	細菌学的検査用薬
746	病理組織検査用薬
747	体外診断用放射性医薬品
749	その他の体外診断用医薬品

しかしながら、過去4年分の実資料（資料3−2）を閲覧すると、これらの薬効分類番号に該当する報告はなかった。この理由は不明であるが、この間に体外診の製造販売業者がこれらの分類に相当する副作用として認識している事案はないことがわかる。これは事実上、体外診の副作用報告を系統的に検索できるシステムは提供されていない状況であると考えられた。

一方、この間の実資料を見ると、体外診の副作用報告として下記のものが上げられている。これらは薬効分類が不明のものとして報告されていた。皆無ではないものの医薬品全般に関する報告件数と比較すると極めて少ないことがわかる。

年度	2018	2019	2020	2021
副作用報告	8	6	3	2

これらの、具体的内容は別表にまとめた。

2021 年の 2 件は、SARS コロナウイルス抗原キット：検査結果偽陽性、SARS コロナウイルス核酸キット：検査結果偽陽性

2020 年の 3 件は、クラミジア核酸キット：検査陰性、トロポニンキット：臨床検査干渉、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンキット：検査結果偽陽性

外国での新たな措置の報告

これは、海外での医薬品に対する措置について、製造販売業者が報告を上げているもので、このうち体外診に関係すると考えられる過去4年間の報告件数は下記の通りである。

年度	2018	2019	2020	2021
外国措置報告	77	90	80	113

製造販売業者は、個別の報告内容のうち類似するものについては、まとめて報告していると考えられるが、系統的に体外診に関する情報がまとめられているわけではなく、多くの医薬品に関する報告案件の中から、個別報告に当たり確認していくしか方法がない状況である。キーワード「キット」での検索はある程度有効と考えられるが、網羅的には検索できない。前節の国内副作用報告より、報告件数は多く、内容も多岐にわたる。しかし、別稿にある2021年の外国措置件数を例にとると7千件以上の報告があり、当該年度の報告件数は非常に少ない印象がある。製造販売業者の統合・選別作業によって整理されている影響は考慮されるが、その基準や方針は不明である。

研究報告

この報告は、国内外の学術雑誌等に掲載された研究報告、自社又は関連企業において行われた研究報告から、医薬品副作用に関係するものを収集したものであるが、直近2年の報告では、前節（海外での新たな措置）同様、キーワード「キット」で検索すると、体外診に関係する内容にヒットする。

年度	2018	2019	2020	2021
研究報告	0	0	27	4

2020年以後、急に報告件数が増えている。COVID-19関連検査の報告は複数例認められるが、それ以外の検査に関する報告も、急に増えている。こちらも理由は不明である。

医療機器の不具合報告について

医療機器については、上記、薬機法第六十八条の十の後半部分、現行薬機法発効後、資料1に示される規定により、「不具合」に関する報告義務があり、収集作業が行われている。収集された情報を入手できる仕組みとして、以下の2つの方法がある。対象となるのは、国内症例のみで海外症例は公開されていない。

PMDAのHPから検索

「不具合が疑われる症例報告に関する情報」は、以下のページが用意される。

https://www.info.pmda.go.jp/asearch/jsp/menu_fuguai_base.jsp

「一般的名称」ベースの検索ページであり、販売名は公開されていない。プログラム医療機器の検索には、例えば「がんゲノム」などの一般名称を用い、不具合報告を検索することができる。（検索範囲、2019年～2021年の間に19件）

厚生労働省部会資料からの検索

厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医療機器・再生医療等製品安全対策部会において、医療機器の不具合報告に関する情報が報告されており、その資料がHPで公開されている。

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127871.html

同部会資料の中で、同範疇に含まれる製品については不具合報告の検索が可能である。大きくは製造販売業者からの不具合報告、医療関係者からの不具合報告等に分類されている。

上述の内容より、体外診に係わる副作用（不具合）については、この情報収集活動の対象外であり、基本的に体外診の情報は含まれていない。ただ、近年製造販売承認された、がんゲノムプロファイリング検査システムは、プログラム医療機器として登録されており、その「不具合」報告は上記ページから検索できる。厚生労働省部会資料では、製造販売業者からの報告については、9分類に細分されており、プログラム医療機器（分類９）に関する情報を確認することができた。例えば、令和４年度第１回の「資料」（添付資料1）では、同項目に30件の国内報告がある。ただし、この中で臨床検査に関係するものは、3件のみであった。

現行法規下の問題点

体外診は上述の通り、「専ら疾病の診断に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることのないもの」であることから、市販後の情報収集として「副作用」に該当する事象は想定しがたい状況と考えられる。PMDAでは医薬品の副作用報告はデータベース化しており、公開されているWEBページ等から検索は可能であるが、体外診に係わる報告は上述の通りで、実用上以下の様な問題点があると考えられる。

- 通常の検索方法と考えられるPMDAホームページからの検査では、「副作用」としての事例はヒットしない。
- 厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の副作用報告資料で、製造販売業者からの報告は非常に少なく（年間数件）、同検索における薬効分類が適切に機能していないと考えられる。
- 厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の副作用報告資料で、海外での措置事例報告ではある程度の報告件数を収集できるが、検索方法は体外診に特化したものは用意されていない。
- 同海外での措置事例報告は、各国の報告案件を集約した形になっていると考えられるが、集約の方法が不明である。
- 厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会の副作用報告資料で、研究報告からもある程度の報告件数を収集できるが、検索方法は体外診に特化したものは用意されておらず、報告件数は年ごとに多寡がある。

一方、体外診の「使用方法、効果、性能」については、製造販売承認の過程で明らかにされている。検査を行うに当たり、完璧な性能（全ての検査で結果が得られること、そして、感度・特

異度とも100%）を示す製品はなく、一定比率の判定不能例、偽陽性・偽陰性が発生することは避けられない。このことは、“予見可能性“として製品情報に附記される内容であるが、不正確な測定結果による、誤った治療や、治療の遅延等の発生は想定される。体外診が原因で検査システムとして本来のパフォーマンスが得られない状況は日々、相当数発生していると考えられる。代表的な事象としては、結果が得られない(判定不能)、偽高値・偽低値、偽陰性・偽陽性、不正確な測定結果等の事象であり、検査部の日常業務で認められる。そしてこのことから起こりえる代表的な健康被害として、誤診断、診断の遅延、治療の遅延、不適切な治療、治療が行われない等、病院の安全管理上はインシデント・アクシデントに相当する事態の発生が考えられる。これらの事象は医療機器における「不具合」に相当するとも考えられるが、現状報告義務は規定されていない。

体外診による臨床判断が適切になされない事態は、求められている臨床判断の重要度・緊急度に応じて、直接患者の不利益につながるおそれがあると考えられる。しかしながら、体外診の製造販売承認時での「使用方法、効果、性能」を元に、上記「間接的な健康被害」に相当する事象を全て報告義務対象とすると、予見できる（製品の性能として容認できる）不具合事象も、全て報告する必要が出てくることになる。これは、安全対策上は丁寧な対応と考えられるが、そこに係わる医療機関、製造販売業者のエフォートに見あう効果が得られるか否か、慎重な評価が求められる点と考えられる。

一方、医療機器に関する安全対策としては、「不具合」に関する報告がなされることにより、継続的な情報収集が行われている。しかし、臨床検査に係わる製品としては、プログラム医療機器に関する情報のみが収集されており、その件数は極めて少なかった。

体外診の安全対策として副作用・不具合報告制度を考えていく上で、発生しうるインシデント・アクシデントレベルと、使用されている製品の目的・用途に応じて、実態に沿った運用を求める様、より深い議論が必要と考える。

1) 土井 脩. 薬事温故知新(第81回)　体外診断薬の薬事法への取り込み. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016; 47: 660-661.