

「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：海外における体外診断用医薬品の不具合報告制度の現状と課題 （2）米国における体外診断用医薬品の不具合報告の実態とその分析

研究分担者 大西 宏明 杏林大学医学部附属病院臨床検査部

研究分担者 古川 泰司 帝京大学医学部附属病院検査部

研究代表者 矢富 裕 東京大学医学部附属病院検査部

研究要旨

【はじめに】本分担研究では、我が国における体外診断用医薬品(以下、IVD)の不具合報告制度の確立を目指し、諸外国の規制に関する実態調査を行った。報告書（1）では各国の IVD の不具合報告制度の比較を行ったが、実際の海外の IVD 不具合報告制度における実態の調査として、（2）では米国における IVD の不具合報告の実態調査とその分析を行った。

【方法】米国における IVD の不具合報告の実態について、FDA のウェブサイト公表されている MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) という IVD および分析機器を含む医療機器の不具合報告のデータベースを調査した。対象期間は、1) 2021/1/1～2021/12/31 (期間1)、2) 2019/1/1～2019/12/31 (期間2) である。IVD の中でも、近年増加している遺伝子関連検査用の IVD は、その不具合が患者への影響が重大であると考えられることから、今回の調査では遺伝子関連検査に用いる IVD に焦点を当て、情報の抽出を行った。

【結果】期間1（2021年）の調査においては、Death/Serious Injury ありに分類された遺伝子関連検査薬の不具合報告175件の内、新型コロナウイルス関連の IVD に関するものが9割以上を占めた。Serious Injury として報告された172件のうち、健康被害ありとして報告されたのは92件（うち79件は結果に基づく間接的な健康被害）であり、健康被害なしは80件であった。期間2（2019年）の調査では、Serious Injury に分類されたのは21件で、うち20件が病原体核酸検査関連であった。Malfunction に分類されるものは期間1に比べ少なく、コロナ関係を除いても期間1の80件に対し期間2は31件であった。この差は、期間1に57件見られた EGFR 検査薬に関する報告が、期間2にはなかったことが最大の要因であった。

【考察】FDA の遺伝子検査関連 IVD 不具合報告の調査の結果、患者への健康被害が報告された IVD はほとんどが病原体核酸検査に関連するものだったが、患者への健康被害が無い不具合は、期間1には新型コロナウイルス関連のものを除けば、悪性腫瘍の遺伝子検査に関するものが最も多かった。逆に期間2に当該事象が全く報告されていなかったことは、その患者への影響が十分判断できないためであった可能性もある。悪性腫瘍関連の遺伝子関連検査の IVD については、確実に不具合が報告されるような制度について検討する必要があると考えられた。一方、健康被害がないと考えられる軽微な不具合についても相当数報告されていることから、制度の健全な運用のためには、このような軽微な不具合報告が過剰に実施されない体制を構築する必要があると考えられる。

A. 目的

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。）において、体外診断用医薬品（以下、IVD）は、製造販売業の許可、許可の基準（QMS 体制、GVP 等）及び製造販売の承認等については、「体外診断用医薬品」と明記して医療機器と同一の条文で規定している（薬機法 第 5 章 医療機器及び体外診断用医薬品の製造販売業及び製造業等）。一方、安全対策に係る規定については、「体外診断用医薬品」としては明記せず、「医薬品」の枠組みの中で市販後の副作用報告を求めている（薬機法 第 11 章 医薬品等の安全対策）。

IVD 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」（薬機法第 2 条第 14 項）であることから、「副作用」という概念が当てはまらず、実態としても副作用報告はほぼ提出されていない。一方、IVD の不正確な測定結果による治療の遅延等は想定され、これらは医療機器における「不具合」報告の考え方と合致する。また、諸外国では IVD の安全対策は医療機器並びで規制される事例が多い。不具合報告が適切になされないことにより患者の不利益につながるおそれがあり、また国際整合の観点からも我が国においても情報収集・報告体制を整備する必要がある。

臨床検査は医療の根幹をなすものであり、大きく検体検査と生理検査に分かれる。基本的には、検体検査に関わる検査は IVD を用いて実施されるものであり、IVD に関わる適切な①不具合報告体制の確立と②添付文書記載要領の明確化は、検体検査の価値・安全性をさらに高めることを通じて、国民の健康増進に寄与するものである。とくに、近年、IVD クラス分類のクラスⅢ（高リスク）に該当する検査が次々と導入されており、その重要性は益々高まっていると考えられる。

本分担研究では、諸外国の規制に関する実態調査として、（１）諸外国における体外診断用医薬品の不具合報告体制の比較、および（２）米国における体外診断用医薬品の不具合報告の実態とその分析、の 2 課題を設定し、一般社団法人日本臨床検査薬協会（以下「臨薬協」という。）の会員企業（外資系企業を含む）等の協力の下、実態調査を行った。その際、諸外国ではどのような考え方に基づいて不具合報告が行われているのかを重点的に調査し、国内における規制の問題点の洗い出しの参考とした。本報告書は、このうち（２）の課題についての検討結果をまとめたものである。

本研究で得られた成果は、次期薬機法改正を含めた IVD に係る制度改正の議論における基礎資料として活用され、行政側においても不具合報告により適切な安全対策がなされるものと期待される。

B. 方法

海外における体外用診断薬の不具合・副作用報告制度は国によって異なるが、「体外診断用医薬品の不具合報告の実態とその分析」については 1) 公開されたウェブサイト等から個別症例の情報を得られること、2) 言語が英語であること、などの条件から、米国の FDA の公表データを活用して情報収集を行った。FDA には MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) という体外用診断薬および分析機器を含む医療機器の不具合報告のデータベースがあり、製造業者、輸入業者等からの報告、医療従事者等からの自発報告を公開したものである（一部の情報は情報公開法に基づき非公開）。報告された情報をそのまま公開しているため、不完全、不正確、未確認、偏りのある情報も一部含まれている。体外診断用製品は分析機器、デバイス、試薬、コントロール等の区別はない。報告までの期日は、公衆衛生上の重大な危害の不当なリスクを防ぐための是正措置が必要な事象、FDA からの書面で指示を受けた事象については 5 日、製品と因果関係があると考えられる死亡や重篤な健康被害、製品不具合が発生し、その不具

合が再発した場合に死亡又は重篤な健康被害を引き起こす可能性がある場合は 30 日と定められている。また、患者への影響（予測される場合も含む）については、1）Death（死亡）、2）Serious Injury（生命の危機、恒久的な障害、恒久的な障害を予防するために侵襲的な処置の必要がある場合）、3）Malfunction（性能や規格又は期待した結果が担保できないこと製品不具合が発生し、その不具合が再発した場合に死亡又は重篤な健康被害を引き起こす可能性がある場合）に分けられている¹⁾。

具体的には、FDA MAUDE のデータベースを、以下の URL から検索した。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>

調査対象期間は、1）2021/1/1～2021/12/31（期間 1）、2）2019/1/1～2019/12/31（期間 2）である。体外診断用製品の中でも、近年増加している遺伝子関連検査用の IVD は、その不具合が一般の体外診断用製品にも増してより患者への影響が重大であると考えられることから、今回の調査では遺伝子関連検査に用いる体外診断用製品に焦点を当て、情報の抽出を行った。当初、期間 1 における調査を行ったところ、不具合報告のほとんどが病原体核酸検査関係であったため、当該期間が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック期間であったことが関係している可能性を考慮し、追加で期間 2 についても集計を行った。

抽出方法は、まず 6764 個の Product Code から遺伝子関連検査に関連する“Mutation”，“In Situ”，“FISH”，“Nucleic”，“DNA”，“RNA”のキーワードを用いて 166 コードを抽出した。この中から、我が国での運用への応用を視野に入れ、PMDA のホームページにある国内承認体外診断用医薬品関連情報（コンパニオン診断薬承認情報、体外診断用医薬品の一般的名称）に合致したものに絞込んだ。この絞り込んだコード毎に MAUDE を検索し、報告事例がなかったコードを除き、報告事例があったコードを特定した。これらの報告事例を Product Codes 毎にダウンロードし、内容ごとにまとめ検討を行った。具体的には、Death、Serious Injury、Malfunction の報告を抽出し、健康被害の有無に分類し、健康被害ありの事象内容の概要をまとめた。

C. 結果

期間 1 では、FDA のデータベースで使用されている Product Code 全 6764 コードについて、遺伝子関連検査に関連したキーワード抽出により 166 コードが抽出された。その中から国内承認体外診断用医薬品関連情報に合致するもの 47 コードを抽出した。これらの 47 コードについて MAUDE 検索を行い、調査期間に報告事例があった 11 コードを特定した。結果として、表にまとめた 11 の product code について調査を行った（表 1）。

本 11 コードについて、2021/1/1～2021/12/31 に FDA に報告された 7416 件について、Death、Serious Injury、Malfunction に分類した結果、Death 3 件、Serious Injury 172 件、Malfunction 7241 件であった。悪性腫瘍関連は遺伝子変異（BRAF/EGFR）関連の 57 件及び PD-L1 関連の 3 件の Malfunction が報告されていた。この 57 件は、全て同一製品についての不具合報告で、うち 55 件はほぼ同一内容であった。また、Death/Serious Injury の報告はほとんどがコロナ関連検査に関する報告であり、その他の検査に関する報告は少なかった。

Serious Injury として報告された 172 件のうち、健康被害ありとして報告されたのは 92 件であり、健康被害なしは 80 件であった。健康被害あり 92 件のうち 79 件は結果に基づく間接的な健康被害であった（表 2）。

表1. 期間 1 における遺伝子関連検査の不具合報告 (FDA MAUDE データベース)

調査期間: 2021年1月1日～2021年12月31日					
Product Code		Death	Serious Injury	Malfunction	合計
OWD	Somatic Gene Mutation Detection System (遺伝子変異(BRAF/EGFR))	0	0	57	57
PLS	Immunohistochemistry Assay, Antibody, Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)	0	0	3	3
LSL	Dna-Reagents, Neisseria (淋菌 DNA)	0	2	1	3
MKZ	Dna Probe, Nucleic Acid Amplification, Chlamydia (クラミジア DNA)	0	8	1	9
MZP	Assay, Hybridization And/Or Nucleic Acid Amplification For Detection Of Hepatitis C Rna, Hepatitis C Virus (HCV RNA)	0	1	0	1
OZN	C. Difficile Toxin Gene Amplification Assay (C.Difficile毒素遺伝子)	0	0	5	5
PGI	Herpes Virus (Vzv, Hsv1, Hsv2), Dna Detection Assay For Cutaneous And Mucocutaneous Lesion Samples(単純ヘルペス DNA)	0	0	1	1
MAQ	Kit, Dna Detection, Human Papillomavirus (HPV DNA)	0	0	9	9
OYB	Kit, Rna Detection, Human Papillomavirus (HPV RNA)	0	0	3	3
QJR	Reagents, 2019-Novel Coronavirus Nucleic Acid (コロナ核酸)	3	161	6769	6933
QLT	Covid-19 Multi-Analyte Respiratory Panel Nucleic Acid Devices (コロナ多重分析)	0	0	392	392
合計		3	172	7241	7416

表2. 期間1における遺伝子関連検査の不具合報告重篤例

Product Code		Death	Serious Injury	Serious Injury内訳	
				健康被害あり (直接的・間接的)	健康被害なし
LSL	Dna-Reagents, Neisseria (淋菌 DNA)	0	2	0	2
MKZ	Dna Probe, Nucleic Acid Amplification, Chlamydia (クラミジア DNA)	0	8	1(肛門内折損)	5
				2(培地誤飲)	
MZP	Assay, Hybridization And/Or Nucleic Acid Amplification For Detection Of Hepatitis C Rna,Hepatitis C Virus (HCV RNA)	0	1	1(経度肺炎)	0
QJR	Reagents, 2019-Novel Coronavirus Nucleic Acid (コロナ核酸)	3	161	5(溶液の曝露)	73(※)
				3(アレルギー反応)	
				1(鼻出血)	
				6(投薬)	
				28(手術への影響)	
				29(治療への影響)	
				10(入退院に影響)	
				6(隔離)	
合計		3	172	92	80

期間 2 では、同様のキーワード抽出により 151 コードを得た。調査期間に報告事例があった 13 コードを特定し調査を行った。なお、国内未承認試薬が多く報告されている可能性も考慮し、期間 2 については国内未承認試薬についても抽出を行った。うち、日本承認品 (IVD) が 9 コード、日本未承認品が 4 コードであった (表 3)。

表3. 期間2における遺伝子関連検査の不具合報告(FDA MAUDE データベース)

調査期間: 2019年1月1日～2019年12月31日				
Product Code (*国内承認体外診)	Death	Serious Injury	Malfunction	合計
PKW* Immunohistochemistry Assay, Antibody, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK遺伝子)	0	1	0	1
PAB* Cytomegalovirus (Cmv) Dna Quantitative Assay (CMV DNA)	0	0	1	1
MKT* Hepatitis Viral B Dna Detection (HBV DNA)	0	0	1	1
MKZ* Dna Probe, Nucleic Acid Amplification, Chlamydia (クラミジア DNA)	0	1	2	3
LSL* Dna-Reagents, Neisseria (淋菌 DNA)	0	14	0	14
MZP Assay, Hybridization And/Or Nucleic Acid Amplification For Detection Of Hepatitis C Rna, Hepatitis C Virus (HIV/HCV/HBV同時測定)	1	2	2	5
OCC* Respiratory Virus Panel Nucleic Acid Assay System (呼吸器感染症ウイルス核酸検査)	0	1	1	2
PCH* Gastrointestinal Pathogen Panel Multiplex Nucleic Acid-Based Assay System (消化管感染症核酸検査)	1	0	0	1
PLO* Meningitis/Encephalitis Pathogen Multiplex Nucleic Acid Detection System (髄膜炎/脳炎核酸検査)	2	1	0	3
QDS* Mers-Cov And Common Respiratory Pathogens Semi-Quantitative And Quantitative Multiplex Nucleic Acid Detection System (呼吸器感染症核酸検査)	0	0	1	1
OEM Human Metapneumovirus (Hmpv) Rna Assay System (ヒトメタニューモウイルス RNA)	0	0	1	1
NTW System, Blood Collection, Rna Stabilization, Rna Purification, Rt-Pcr Molecular Diagnostic Test (血液採取器具)	0	0	21	21
OOI Real Time Nucleic Acid Amplification System (遺伝子増幅システム)	0	1	1	2
合計	4	21	31	56

本 13 コードについて、2019/1/1～2019/12/31 に FDA に報告された 56 件について、Death、Serious Injury、Malfunction に分類した結果、Death 4 件、Serious Injury 21 件、Malfunction 31 件であった。うち、Serious Injury 1 件、Malfunction 22 件は IVD に分類されない医療機器に対する報告であった。Serious Injury の分類で報告された 21 件のうち、健康被害ありとして報告されたのは 5 件であり、健康被害なしは 16 件であった（表 4）。

表4. 期間2における遺伝子関連検査の不具合報告重篤例

Product Code	Death	健康被害あり	Serious Injury	健康被害あり	健康被害なし
PKW Immunohistochemistry Assay, Antibody, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK遺伝子)	0	-	1	1(状態悪化: 治療不明)	0
MKZ Dna Probe, Nucleic Acid Amplification, Chlamydia (クラミジア DNA)	0	-	1	1(培地誤飲(小児))	0
LSL Dna-Reagents, Neisseria (淋菌 DNA)	0	-	14	0	14
MZP Assay, Hybridization And/Or Nucleic Acid Amplification For Detection Of Hepatitis C Rna, Hepatitis C Virus (HIV/HCV/HBV同時測定)	1	1(死亡)	2	1(輸血)	1(不明)
OCC Respiratory Virus Panel Nucleic Acid Assay System (呼吸器感染症ウイルス核酸検査)	0	-	1	0	1
PCH Gastrointestinal Pathogen Panel Multiplex Nucleic Acid-Based Assay System (消化管感染症核酸検査)	1	1(死亡)	0	0	0
PLO Meningitis/Encephalitis Pathogen Multiplex Nucleic Acid Detection System (髄膜炎/脳炎核酸検査)	2	2(死亡)	1	1(昏睡状態)	0
OOI Real Time Nucleic Acid Amplification System (遺伝子増幅システム)	0	-	1	1(疼痛、しびれ、腫脹、不快感)	0
合計	4	4	21	5	16

D. 考察

2021 年の調査においては、Death/Serious Injury ありに分類された不具合報告 175 件の内、新型コロナウイルス関連の IVD に関するものが 9 割以上を占めた。これには、2021 年は新型コロナウイルスの感染拡大によるコロナ関連検査数の増大や、緊急的な承認による不具合の増加等の特殊な要因が結果に影響した可能性がある。コロナ関連検査を除いた場合、遺伝子関連検査の報告 91 件に対して Serious Injury は 11 件（12%）で、すべて病原体核酸検査関連であった。

新型コロナウイルス感染の影響を除外するため、感染拡大前の 2019 年の調査も行ったところ、Serious Injury に分類されたのは 21 件であった。うち、20 件が病原体核酸検査関連で、がん遺伝子関連の報告は 1 件のみであった。一方、Malfunction に分類されるものは期間 1 に比べ少なく、コロナ関係を除いても期間 1 の 80 件に対し期間 2 は 31 件であった。この差は、期間 1 に 57 件見られた Somatic Gene Mutation Detection System (BRAF/EGFR) に関する報告が、期間 2 にはなかったことが最大の要因であった。この結果から、2021 年は COVID-19 関連の報告、および BRAF/EGFR 関連の報告が増加したが、それ以外の項目で大きな差異はないと考えられた。

なお、期間 1 において 57 件の不具合報告が見られた当該製品(EGFR 検査)は、期間 2 にはすでに発売されていたが、この時期には当該製品に関する不具合報告が 1 件も見られなかった。当該事象については、「本製品で *EGFR* exon 20 に異常を検出した場合、他の方法で結果を確認する必要がある」旨の情報提供を行う Recall 措置が FDA に報告されており、Recall の対象が全ロットとなっていることから、ロットに起因する問題ではないと考えられる。これには、2021 年に当該不具合の対象である *EGFR* exon 20 変異に適応となる癌治療の薬剤（アミバンタマブ）が承認されていることが関係している可能性がある。すなわち、薬剤発売により、薬剤の適用を評価するために当該製品の検査数が増加し不具合報告が増加した可能性や、本来変異がある場合は有効な薬剤であるが、薬剤が無効であった患者について *EGFR* 変異に関して再検査が行われ当該製品の不具合が発見された可能性などである。いずれにせよ、遺伝子検査については、施設内部における精度管理や外部精度管理による不具合の把握に限界があることから、検査の不具合に気づかれるまでに長期間を要することが示唆され、その臨床的意義の重大性を考慮すると、遺伝子検査試薬における不具合報告が適切に行われる体制を整備することは急務であると考えられる。特に、診断から治療、その結果の判断までに時間を要することが多い悪性腫瘍関連の遺伝子関連検査の IVD については、その報告の期間や、患者への影響に関する追加報告について検討する必要があると考えられた。

一方、調査した範囲では Serious Injury に分類された報告に健康被害が確認できない報告が多く含まれていた。MAUDE は修正することなく報告された内容を公開しているため、報告企業の判断・解釈に差があることが推察された。感染症の POCT 検査など、実施頻度が高く一定の割合で偽陰性・偽陽性が出ることが避けられない検査では、このように患者への影響がない不具合についても多数報告される可能性があり、報告者および情報収集機関の双方に過剰な負担がかかる可能性もある。したがって、我が国においても米国同様に医療機器の不具合報告に体外用診断薬の不具合報告を含める場合には、このような軽微な不具合報告を減らす工夫が必要となると思われる。

なお、日米の薬事区分の違いにより、日本で IVD に分類されない消耗品や医療機器側の不具合が一定数報告されていた。それらはわが国における体外診の不具合報告の検討においては混同の無いよう注意する必要があると思われる。

E. 結語

今回、米国の体外用診断薬の FDA への不具合報告の調査の結果、患者への健康被害が報告された IVD はほとんどが病原体核酸検査に関連するもので、近年その臨床への応用が著しい悪性腫瘍の診断・治療に関連する IVD に関する情報はなかった。しかしながら、患者への健康被害が無い不具合は、新型コロナウイルス関連のものを除けば、悪性腫瘍の遺伝子検査に関するものが期間 1 では最も多かったことから、決して遺伝子関連検査の IVD に不具合が少ないということではない。逆に期間 2 に当該事象が全く報告されていなかったことは、その患者への影響が十分判断できないためであった可能性もある。特に、悪性腫瘍関連の遺伝子関連検査の IVD については、その報告の期間や、患者への影響に関する追加報告など、確実に不具合が報告されるような制度について検討する必要があると考えられた。一方、健康被害がないと考えられる軽微な不具合についても相当数報告されていることから、制度の健全な運用のためには、このような軽微な不具合報告が過剰に実施されない体制を構築する必要があると考えられる。

我が国における体外用診断薬の不具合報告制度においては、適切な安全対策の実施のために、臨床的に重要度の高い項目に重点を置くこと、重要なものについては患者への影響を詳細に報告する等、企業、医療機関の双方に分かり易く、かつ患者への影響が明確になるような判断基準・解釈の検討を進めることが有用と考えられた。

参考文献

- 1) [CFR - Code of Federal Regulations Title 21 \(fda.gov\)](#)