

令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

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

研究代表者 矢富 裕 東京大学医学部附属病院 検査部 教授

研究代表者

矢富 裕 (東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 臨床検査医学)

古川 泰司 (帝京大学医学部 臨床検査医学)

研究協力者

内山 浩之, 森 由紀枝, 栃倉 麻美, 森谷 千春 (臨薬協)

里見 智美, 南 博文, 高橋 彩来, 中道 瑚子 (PMDA)

小野 佳一 (東京大学医学部附属病院 検査部)

研究要旨

臨床検査は医療の根幹をなすものであり、疾患の診断、治療モニタリングの中心として臨床現場で活用されている。医学研究の発展と歩調を合わせる形で、臨床的有用性の高い体外診断用医薬品（体診）が薬事承認、保険収載されているが、高度の医療判断に関わる体診も数多く臨床導入されている。このような状況下、体診の安全対策が重要性を増していることは、例えば、コンパニオン診断目的の遺伝子関連検査の結果が誤っていた場合などを想定すれば、容易に理解できる。しかし、その一方、体診の安全対策に係る規制（副作用報告及び添付文書の記載要領）については、実態にそぐわない現状が指摘されている。本研究は、その問題点を明らかにし、改善案を提案することを目的とする。

令和4年度において、

- 1.体診の安全対策関連報告体制の構築に関わる問題点の抽出と改善のための提案
- 2.体診の添付文書の記載要領についての検討と改善のための提案

に関して、検討・議論された結果の詳細は分担報告書に譲るが、以下のようにまとめられる。

- ・体診は医薬品・医療機器とは異なる特性を有しており、体診に特化した安全対策が必要である

- ・体診の報告体制に関しては、（医薬品の副作用報告の枠組みではなく）医療機器同様、不具合報告として、体診の安全性に関わる情報を蓄積・分析し、体診の安全性向上に活用すべきである。今後、報告事例（報告不要事例）の基準を策定し、報告案件の中で重大なものを選別し広域的確に周知する体制を確立することが重要である。また、積極的に医療機関からも報告事例を増やすような体制構築も重要と思われる。

- ・本研究班での議論を踏まえ、2023年4月1日からは、体診に関わる情報は医薬品のものとは区別して配信されることとなり、これを機会に、臨床検査の関係者が、PMDA メディナビや PMDA Web サイトをこれまで以上に有効利用し、体診の安全性に関する情報の収集に活用することが期待される。

- ・添付文書記載要領の改訂の参考とするため、体診の製造販売業者（臨薬協加盟企業）に対しアンケート調査及び PMDA への意見聴取を実施した。さらには、医薬品、医療機器の添付文書記載要領と対比する形で要点をまとめた資料を作成した。また、添付文書の「測定結果の判定法」、「臨床的意義」の記載を、（広義の）基準値の正しい理解のもと、より充実させることで、適切な臨床検査結果の解釈が広く普及することが期待されると考えられた。以上の議論、資料に基づき、今後、新しい添付文書記載要領の策定が進むことが期待される。

本研究で得られる成果は、次期薬機法改正を含めた体診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ることが期待されるが、その初年度として十分な成果を上げることができた。

A. 研究目的

臨床検査は医療の根幹をなすものであり、疾患の診断、治療モニタリングの中心として臨床現場で活用されている。大きく、検体検査と生理検査に分けられるが、基本的には、前者に関わる検査は体外診断用医薬品（体診）を用いて実施される。医学研究の発展と歩調を合わせる形で、臨床的有用性の高い体診が薬事承認、保険収載されているが、高度の医療判断に関わる体診も数多く臨床導入されている。このような状況下、体診の安全対策が重要性を増していることは、例えば、コンパニオン診断目的の遺伝子関連検査の結果が誤っていた場合などを想定すれば、容易に理解できる。

しかし、体診の安全対策に係る規制（副作用報告及び添付文書の記載要領）については、実態にそぐわない現状が指摘されている。本研究は、その問題点を明らかにし、改善案を提案することを目的とする。厚生労働省においては、次期薬機法改正のタイミングにあわせて、法令及び既存の通知の見直しを実施する予定であり、それに資する提言となることを目指すものである。以下にその骨子をまとめる。

1. 体診の安全対策関連報告体制の構築に関わる問題点の抽出と改善のための提案

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」）において、体診は、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されている（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）。

体診は「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とんど提出されていない。一方、体診の不正確な測定結果による治療の遅延等は容易に想定され、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、諸外国では体診の安全対策は医療機器並びで規制される事例が多い。

体診の安全性に関わる報告が適切になされないことは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情報収集・報告を企業に求める必要がある。そのため、国内における体診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

を分析しさらには、諸外国の規制の詳細を俯瞰し、体診の安全対策に関わる適切な報告制度について検討を行う。

2. 体診の添付文書の記載要領についての検討と改善のための提案

現在、体診を製造販売する企業は、次の通知に基づいて、添付文書を作成及び改訂している。

- ・令和3年6月11日付 薬生発 0611 第5号 厚生労働省医薬・生活衛生局長「体外診断用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」

- ・平成17年3月31日付 薬食安発第 0331014号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長「体外診断用医薬品の添付文書の記載要領について」

令和3年6月11日付の局長通知は、平成17年3月10日付薬食発第 0310006号 厚生労働省医薬食品局長通知「体外診断用医薬品の添付文書の記載要領について」の一部を更新して運用しているが、実際は本通知と大きく変わらない。

つまり、体診の添付文書に係る記載要領通知は、平成17年3月に発出されて以降、軽微な更新は行われたものの、これまで一度も包括的な内容に係る見直しがされていないことになる。当時は想定されなかったコンパニオン診断薬等の承認もあり、通知発出以降10数年に渡る運用実績や医療現場のニーズの変化を踏まえ、現状に合わせた更新が必要と考えられる。なお、医薬品は平成29年、医療機器は平成26年に、それぞれ記載要領通知の内容について見直しを行っており、体診の添付文書はこれらの見直しを行った新記載要領通知との並びを見ても、体裁や記載方法の整理が十分ではない部分が多く見られる。そのため、体診の製造販売業者、使用者、関連アカデミア関係者等の意見を踏まえ、添付文書の記載内容等について検討を行う必要があり、本研究において実施する。

本研究で得られる成果は、次期薬機法改正を含めた体診に係る制度改革の議論における基礎資料として活用されることが期待される。また、本研究では、国内外における規制等の実態調査だけでなく、体診の製造・利用関係者等を対象としたヒアリングを実施する予定であることから、医療現場においてより体診を使用しやすい環境整備（具体的には、現場のニーズに合った添付文書が提供され、不具合報告が提出される状況を想定）につながり、さらには、行政側においても適切な報告体制に基づく、より適切な安全対策がなされるものと期待される。

以上、体診に関わる適切な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期待される。とくに、近年、体診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。

B. 研究方法

上記目標達成のために、1年目（令和4年度）は以下のことを計画した

①安全対策関連報告体制の構築に関わる問題点の抽出と改善のための提案

- ・ 体診の安全性に関わる最近の事例の検討
- ・ 国内規制の問題点の洗い出し、諸外国の規制に関する実態調査

一般社団法人日本臨床検査薬協会（以下「臨薬協」）の会員企業（外資系企業を含む）等の協力の下、国内における現状の規制の問題点等について、洗い出しを行うとともに、諸外国における体診の規制の状況について調査を行う

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する。また、検査の特性や体診のクラス分類に応じた不具合報告スキームについても検証を行う。

②添付文書の記載要領についての検討と改善のための提案

- ・ 添付文書の記載要領の問題点の洗い出し

国内において実際に製造販売されている複数の体診の添付文書を例に取り、記載要領と齟齬が出ている部分等を明らかにするとともに、医薬品及び医療機器の新記載要領との違いを整理する。また、臨薬協の会員企業にアンケート調査を実施し、その結果を分析・議論し、PMDAからも意見を聴取する。

以上を達成するため、以下の分担研究を設定し、各委員が、現在の立場・専門性を踏まえ、独自の調査・解析を実施した。

I. 総括研究報告

「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」（矢富 裕 他）

II. 分担研究報告

1. 「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」（古川 泰司 他）

2-1. 「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（1）各国の体外診断用医薬品の不具合報告制度の比較」（大西 宏明 他）

2-2. 「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」（大西 宏明 他）

3. 「臨薬協から見た既存添付文書の問題点」（森 由紀枝 他）

また、全委員が密に連携を取り、全体会議をハイブリッド形式で、年度内に計5回

(4月22日、7月8日、11月10日、1月17日、3月9日)開催した。さらには、これとは別に、研究代表者・分担者と研究協力者がテーマを絞った形で集まり、意見交換を行った。また、適宜、メールによる議論も展開した。

C. 研究調査結果と考察

1. 体診の安全対策関連報告体制の構築に関わる問題点の抽出と改善のための提案

体診の安全性に関わる最近の事例の検討

班員内で、体診の安全性に関わる最近の事例に関して、情報共有・議論が行われた。

非小細胞肺がんのコンパニオン診断（体細胞遺伝子検査）の誤った結果により不適切な治療がなされた事例、不具合ロットにより（ホルモン）測定結果が偽高値を示す体診の自主回収事例などが共有された。ともに、体診の安全性に関わる重大事例として判断され、その重大性にも関わらず、迅速な周知に至らなかったことが問題視された。後者に関しては、自主回収情報として PMDA から発信されていたが、多くの医薬品事例の中に含まれていたため、臨床検査関係者に認識されなかったと考えられた。

以上の事例は、当該体診を使用しているユーザー（とその検査結果を利用している医師）にはすぐに知らされるべきものであり、その不具合情報は、関連学会、さらには医療機関へ速やかに周知がなされるべきものであった。近年の臨床検査、そして、それを支える体診の高度化・その結果の重大性を考えると、上記のような案件は今後増えることが予想される。残念にして、安全性に関わる不具合等が発生したときの周知体制を整備することが極めて重要である。

国内規制の問題点の洗い出し

分担研究「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」（古川 泰司 他）においては、国内における同運用実態を、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た。

国内の体診の副作用報告については、PMDA が提供する（Web 上の）副作用報告ページや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）に掲載されている資料から確認できるが、現状、これらのツールを通して副作用報告書を手にすることは困難であることが報告された。その一方、プログラム医療機器の不具合報告については、医療機器の不具合報告から情報を入手することができたが、かなり限定されたものであったと報告された。

現行法規下での問題点として、現状のシステムでは（もともと報告数が少ない）体診の副作用報告を入手するのは難しく、体診の医療安全に関わる情報の入手の難しさ

を示すものである。もし、現状のまま、体診に関して、医薬品としての副作用報告求めるのであれば、副作用報告としてどこまで報告するかは別問題としても、薬効分類表の体外診断薬コードで検索できるようにすべきと考えられた。詳細は同分担研究報告書を参照されたい。

諸外国の規制に関する実態調査

分担研究「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」（大西 宏明 他）においては、諸外国の体診の不具合・副作用報告制度について、Web サイトを閲覧する形で調査が実施された。体診の不具合・副作用報告に関する制度において、我が国と他国との最大の違いは、我が国では医薬品の副作用報告制度に包含されているのに対し、調査した諸外国では体診はいずれも医療機器の不具合報告制度に含まれるという点である。

医薬品の副作用報告が、健康被害が生じた場合に対するものである一方、医療機器では「健康被害が発生するおそれのある不具合も含む。」とされている点が大きく異なる。また、報告者別の報告義務では、アメリカ・カナダにおいては、医療機関にも報告義務が課せられている一方、我が国は努力義務となっている。

国外で発生した事例に関して、我が国では、「外国医薬品」、「外国医療機器」については、重大な症例の報告義務が製造販売業者に課せられているほか、「外国措置」として外国で同等製品が回収などの措置を取られた場合も、遅滞なく報告することが義務付けられている。

今回の調査で、体診の安全対策関連報告体制に関して、我が国と諸外国との違いが明確となった。今後、我が国において、体診をどの分類（医薬品、医療機器、体外診断用医薬品独自の分類にする等）に含めるかを検討した上で、報告方法・対象等を決めていく必要がある。詳細は同分担研究報告書を参照されたい。

以上、体診を用いる臨床検査の安全管理体制の整備が望まれることが浮き彫りとなった。やはり、体診に関しては、医療機器に関わる医療安全システムの構築と類似している（医療機器による医療事故情報の報告に通ずると思われる）ところがあり、不具合報告として、体診の安全性に関わる情報を蓄積・分析することにより、体診の安全性向上に活用することが重要と考えられた。報告案件の中で重大なものを選別し、広域的確に周知する体制を確立することが重要である。

おりしも、検体検査の精度の確保に関連する改正医療法（平成 29 年法律第 57 号）が 2018 年 12 月に施行され、その実施における基準として、精度の確保に係る責任者の配置が義務となった。積極的に医療機関からも報告事例を増やすような体制構築も重要かもしれない。

現在、医薬品医療機器情報配信サービス(PMDA メディナビ)はPMDA が情報発信するツールとして、広く利用されている。従来、PMDA メディナビによる体診の安全性に関する情報は医薬品の情報の中に含まれており、これが体診の安全に関わる情報が周知されにくい1つの原因になっていたと思われることは上述した通りである。

この度、本研究班での議論を踏まえ、2023年4月1日からは、体診に関わる情報は医薬品のものとは区別して配信されることとなった。これにより、体診の安全性に関する情報が、よりわかりやすい形で使用者に届くことが期待される。また、これを機会に、臨床検査の関係者が、PMDA メディナビや PMDA Web サイトをこれまで以上に有効利用し、体診の安全性に関する情報の収集に活用することが期待される。

なお、本件は、2023年4月4日付けで、「PMDA メディナビの体外診断用医薬品に関する配信方法変更のお知らせ」として、日本臨床検査医学会会員向けに発出されている。法令改正を必要としない範囲で、本研究班での議論が早速に展開されたことは、本研究班1年目の大きな成果と考えられる。

2. 添付文書の記載要領についての検討と改善のための提案

添付文書記載要領の改訂の参考とするため、以下のような情報収集を行った。

体診の添付文書記載要領通知は、実質的には、平成17年(2005年)以降、軽微な更新は行われたものの、約18年間包括的な内容の見直しがされていない。医薬品・医療機器ともに現状に合わせた更新がなされており、体診に関しても、関係者等の意見を収集するとともに、医薬品・医療機器の記載要領通知や手引書などを参考とし、現状に合わせた、的確な体診の添付文書とするための検討に着手する必要がある。

通知発出以降の運用実績や医療現場ニーズの変化を踏まえ、現状に合わせた更新を行うため、まず、体診の製造販売業者(臨薬協加盟企業)に対し、現在の添付文書の記載要領23項目について、改善を要する点や不合理な点があるかについてアンケート調査が実施された。その結果は分担研究報告書「臨薬協から見た既存添付文書の問題点」(森 由紀枝 他)に記載されている。

「有効期間」、「包装単位」の添付文書への記載の必要性、「注意」を含む項目全体の記載項目の構成や記載内容、「性能」の記載すべき内容や記載方法などを含め、課題・改善の必要性があると考えられた。その詳細に関しては、分担研究報告書を参照されたい。

以上の問題点にPMDAからの意見聴取も加え、資料1として別添した。さらには、医薬品、医療機器の添付文書記載要領と対比する形で要点をまとめたものを資料2とした。以上より、新しい添付文書記載要領に盛り込むべき基礎資料が整ったと考えられる。

また、添付文書記載要領の「測定結果の判定法」、「臨床的意義」に係わる記載との関連で、検査結果の解釈に関わる基準値（基準範囲や臨床判断値）の正しい認識を反映させることに関して、研究班の中で議論された。本件は、臨床検査に係わる重大な案件として、過去にも大きくマスコミ等で取り上げられており、日本臨床検査振興協議会が公表している「精確な臨床検査値の共有化：現状と問題点」

<https://www.jpclt.org/news/detail/20221006151900/>

の中でも、重大事項として取り上げられている。本件は、体外診断用医薬品の安全対策を含めた有効活用に係わる問題と考えられる。また、何より、添付文書の「測定結果の判定法」、「臨床的意義」の記載を正しく、充実させることで、適切な臨床検査結果の解釈が広く普及することが期待される。以上の認識の元、次年度においては、臨床検査結果を活用する臨床医の観点を重視した上で、添付文書記載要領の改定に繋げていく予定である。

D. 結論と次年度への展望

体診は医薬品・医療機器とは異なる特性を有しており、体診に特化した安全対策が必要であることは明らかである。また、その報告体制に関しては、（医薬品の副作用報告の枠組みではなく）医療機器同様、不具合報告として、体診の安全性に関わる情報を蓄積・分析し、体診の安全性向上に活用すべきと考えられた。今後、報告事例（報告不要事例）の基準を策定し、報告案件の中で重大なものを選別し広域的確に周知する体制を確立することが重要である。また、積極的に医療機関からも報告事例を増やすような体制構築も重要と思われる。

今回、本研究班での議論を踏まえ、2023年4月1日からは、体診に関わる情報は医薬品のものとは区別して配信されることとなり、これを機会に、臨床検査の関係者が、PMDA メディナビや PMDA Web サイトをこれまで以上に有効利用し、体診の安全性に関する情報の収集に活用することが期待される。

今回、添付文書記載要領の改訂の参考とするため、体診の製造販売業者（臨薬協加盟企業）に対しアンケート調査及び PMDA への意見聴取を実施した。さらには、医薬品、医療機器の添付文書記載要領と対比する形で要点をまとめたものを作成した。今後、新しい添付文書記載要領を策定する上での基礎資料になると考えられる。

次年度早々には、研究班内（PMDA、臨薬協含む）での添付文書案を確定し、関係者への意見聴取の機会を持つ必要がある。また、改正案を反映した添付文書例（中性脂肪・コレステロール等の生化学検査、遺伝子関連検査、自己検査用グルコースキット等）を作成する。その際、海外の体診添付文書の記載を分析・参考とする。

E. 研究発表

現段階ではなし

F. 知的財産権の取得状況

なし