

## 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

体外診断用医薬品の不具合報告体制の確立～報告手順、報告様式の検討～

研究分担者 大西 宏明 (杏林大学医学部臨床検査部)

研究分担者 古川 泰司 (帝京大学医学部臨床検査医学)

研究代表者 矢富 裕 (国際医療福祉大学大学院)

### 研究要旨

【はじめに】 検体検査に関わる検査は体外診断用医薬品 (IVD) を用いて実施されるものであり、IVD に関わる適切な不具合報告体制の確立は、添付文書記載要領の明確化と並び、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。昨年度の本研究において、IVD の不具合 (副作用) 報告制度はその特性上、医薬品の副作用報告制度から独立させることが望ましいとの研究結果を得た。本分担研究では、我が国における IVD の不具合報告制度の確立を目指し、医療機器の不具合報告制度を参考にして望ましい報告手順や報告様式のあり方についての検討を行った。

【方法】 現在の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について、報告手順や報告様式について比較検討し、その差異について明確化し、後者を IVD に応用した場合の問題点について検討した。このような IVD の特性について考慮しつつ、医療機器の不具合報告制度をベースとして、IVD の不具合報告に適合する報告手順 (デシジョンツリー) および各種様式の確立を目指した。

【結果】 報告手順 (デシジョンツリー) については、軽微な文言の修正のみで、現在の医療機器の不具合報告制度をそのまま IVD の不具合報告に応用できることが明らかとなった。また様式 8 については、分類を医療機器のものから IVD の分類に修正すること、および「不具合のおそれ」の報告を促すよう「(不具合の) おそれ」の文言を追加することで、概ね運用可能であると判断された。様式 9 「医療機器に係る不具合の発生率変化調査報告書」、様式 10 「医療機器の研究報告/外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置 調査報告書」、様式 11 「医療機器品目指定定期報告書」、および様式 12 「医療機器未知非重篤不具合定期報告書」についても、分類の修正および軽微な文言の修正等により、そのまま IVD の不具合報告様式に応用できる可能性が高いと判断された。

【考察】 IVD の不具合報告制度において、報告手順や報告様式は、医療機器の不具合報告制度からの軽微な修正のみで応用可能であることが明らかとなった。この結果から、我が国においても諸外国同様に、IVD の特性への一定の配慮のもとで、医療機器の不具合報告制度に準用することが可能であると考えられた。一方、複数症例や複数項目等の報告手順については、不具合報告対象として IVD の特性を考慮すべきかどうかも含めて検討が必要との議論があり、今後の検討課題と考えられた。

## A. 研究目的

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。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。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。

本研究班における昨年の分担研究「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」および「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 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」では、国内外の規制に関する実態調査として我が国を含む各国のIVDの不具合報告体制の比較、およびIVDの不具合報告の実態についての調査を行い、わが国における現状のIVDの不具合報告体制の問題点について検討した。その結果、IVDの不具合（副作用）報告制度はその特性上、医薬品の副作用報告制度から独立させることが望ましいとの研究結果を得た。

この結果を受けて、今年度の分担研究では、IVDの不具合報告制度を医薬品の副作用報告制度から独立させた場合に、報告手順や報告様式などの具体的な整備を含め、どのような体制を構築することが必要となるかを、IVDの特性を考慮しつつ検討を行った。

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. 研究方法

昨年度の本研究の分担研究での検討から、IVDの不具合と医療機器の不具合との共通性を考慮し、医療機器の不具合報告制度を参照してIVDの不具合報告制度を検討することが、運用上も適切であると考えられた。そこで本分担研究では、医療機器の不具合報告制度における報告手順（デシジョンツリー）および各種報告様式を収集し、IVDの不具合報告制度に当てはめた結果、どのような修正が必要となるか、またそれにより実効的な運用が可能となるかについて検討した。

具体的には、医療機器の不具合報告制度は薬機法の枠組みの中で、図1に示すデシジョンツリーに基づいた報告体制が構築されている。デシジョンツリーは図1-(1)と1-(2)に分かれ、それぞれ「不具合が発生した場合(健康被害のおそれがあるもの)」「健康被害が発生した場合(医療機器の不具合による影響であると疑われるもの)」を示している。なお、医薬品の副作用報告制度においても同様のデシジョンツリーは整備されているが、1-(1)にあたるものが想定されていないため、IVDの副作用報告制度ではほとんど報告が行われなかったことの主要因となっていたと考えられる。これらのデシジョンツリーについて、IVDの不具合報告制度に当てはめて修正を行い、実効性のある報告制度となり得るか否かについて検討した。

一方、図2、図3に示した通り、医薬品の副作用報告制度、医療機器の不具合報告制度のそれぞれには、各種報告を実際に行う際に用いる報告様式が準備されているが、その内容は様式によっては大きな隔たりがあるものも見られる。今回、IVDの不具合報告と医療機器の不具合報告との共通性を考慮し、医薬品の副作用報告様式ではなく、医療機器の不具合報告様式をIVDに適合した様式に変更する方が、今後の実効性の高い報告制度の設立に資すると判断されたため、図2を適宜参照しつつ、図3の様式8~12をもとにして、IVDの不具合報告に適した修正を行うことを試みた。また、その修正様式を実際にIVDの不具合報告に使用した場合に考え得る問題点・課題についても抽出を行った。

### C. 研究調査結果と考察

以下の報告書中で「仮様式X」と書かれているのは、医療機器の不具合報告制度における様式Xに内容的に対応するものを指す。(図4)

#### 1) デシジョンツリー(不具合が発生した場合—健康被害のおそれがあるもの—)

図1-(1)に示した医療機器の不具合報告のデシジョンツリーについて、それぞれの選択肢についてつぶさに検討したところ、(各様式の番号は医療機器のものを仮借するとした場合)すべての選択肢についていずれも適切な報告書の提出(あるいは報告不要)に行き着くことが判明した。例えば、重篤な健康被害の可能性があるが、その発生の予測は(IVDの添付文書に記載されておらず)不可能であるといった場合には、様式8「医療機器不具合・感染症症例報告書」をIVD用に修正した仮様式8「体外診断用医薬品不具合・感染症症例報告書」に行き着く(最左端の枝)。また、発生の予測不能で非重篤な健康被害が予測されるIVDの不具合が国内で生じた場合は、様式12「医療機器未知非重篤不具合定期報告書」をIVD用に修正した仮様式12「体外診断用医薬品未知非重篤不具合定期報告書」に行き着く(右から3番目の枝)。実は、「厚生労働大臣が指定したもの」は医薬品の副作用報告制度では規定がなく、IVDに関しても指定されていない。ただ、医療機器と同様の不具合報告制度を考えた場合、薬機法の規定から指定される可能性あるため、このデシジョンツリーには残すべきであると考えられた。なお、タイトルおよび左上の吹き出し部分は、「医療機器」の文言が含まれているため、この部分は「体外診断用医薬品」と修正する必要がある。これらを修正したデシジョンツリーの案を、図1-(3)に示した。

また、右の表には、報告期限も含め、どのような場合にどの報告書を用いるかをまとめて表示している。

2) デジジョンツリー（健康被害が発生した場合一体外診断用医薬品の不具合による影響であると疑われるもの）

図1－(2)に示した健康被害が実際に発生した場合の医療機器の不具合報告のデジジョンツリーについても、すべての選択肢についていずれも適切な報告書の提出（あるいは報告不要）に行き着くことが判明した。「厚生労働大臣が指定したもの」等についての注意は、上記と同等である。これらを修正した IVD 用のデジジョンツリーの案を図1－(4)に示した。

### 3) 仮様式8（体外診断用医薬品不具合・感染症症例報告書）

図3－(1)は医療機器の不具合報告で用いられる「医療機器不具合・感染症症例報告書」である。この内容を、体外診断用医薬品に適合するよう修正を加えたものが、図4－(1)に示す仮様式8（体外診断用医薬品不具合・感染症症例報告書）である。内容に関する主な変更点は以下の通りである。

#### <分類の変更>

医療機器の分類と IVD の分類は異なるため、「2. 体外診断用医薬品の情報 5) 分類」について、体外診断用医薬品のクラス分類に変更した。

#### <併用医療機器>

同一の IVD であっても、使用する分析装置により異なった不具合が生じる可能性があり、実際そのような事例も散見される。そのため、IVD の不具合においては検査に使用した分析装置がある場合、その情報の把握もきわめて重要である。したがって、IVD の仮様式8では、「2. 体外診断用医薬品の情報」に6) 併用医療機器の欄を拡充し、その有無と機種の記入を促すこととした。

#### <患者の身長・体重>

医療機器では、機器の大きさや患者の体格とのバランスから不具合が生じる例がしばしばみられる。医薬品でも体格により同じ量の薬品で副作用の差異が生じる可能性がある。したがって、医療機器や医薬品では患者の身長・体重の情報の把握は重要である。一方、IVD においては、原則として同量の検体を採取してそれを用いて検査を行うことから、患者の身長や体重が検査の不具合に直結する状況はきわめてまれであると考えられる。したがって、IVD の仮様式8からは患者の身長・体重の記入欄は削除した。

#### <患者の健康被害のおそれ>

医療機器不具合・感染症症例報告書の様式8においては、患者の健康被害状況について、「①（自由記載または不具合用語集からの選択欄）②不明③なし」という記載欄になっていた。しかし、今回 IVD の不具合報告制度を変更するのは、（健康被害がまだ生じていない）おそれの段階での報告を促すという大きな目的があるため、健康被害の記載欄に「おそれ」であることが明確になるような記載方法が望ましいと考えられた。そこで、IVD の仮様式8においては、「（自由記載欄）（のおそれ／疑い）」という表記とした。

#### <体外診断用医薬品の不具合状況>

こちら、医療機器不具合・感染症症例報告書の様式8においては、「①（自由記載または不具合用語集からの選択欄）②不明③なし」という記載欄になっていた。今回、「不具合がない場合を報告する必要はない」と考えられたため、「（自由記載欄）（の疑い）」という形で、

様式 8 の「不明」、「なし」は削除された。

4) 仮様式 9 (体外診断用医薬品に係る不具合の発生率変化調査報告書)

この報告書は、様式 9「医療機器に係る不具合の発生率変化調査報告書」を改変したもので、デジジョンツリーにおいて IVD の不具合により重篤な健康被害が発生するおそれがあることが予測され厚生労働大臣が指定した不具合、もしくは実際に重篤な健康被害があらかじめ把握している発生率を上回った、厚生労働大臣が指定した不具合であるが、前述の通り現時点では厚生労働大臣が指定した不具合はないため、実用される可能性は低い。様式の内容については、「医療機器」の文言を「体外診断用医薬品」に修正すること、および分類を IVD のクラス分類に変更することのみで対応可能と考えられた。

5) 仮様式 10 (体外診断用医薬品の研究報告/外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置 調査報告書)

こちらは、患者の発生によるものではなく、研究報告や海外における措置に基づいて行われる報告で、報告手順のデジジョンツリーとは別枠に行われるものである。こちらも、仮様式 9 と同様、「医療機器」の文言を「体外診断用医薬品」に修正すること、および分類を IVD のクラス分類に変更することのみで問題ないと考えられた。

6) 仮様式 11 (体外診断用医薬品品目指定定期報告書)

本様式は、様式 11「医療機器品目指定定期報告書」に対応したものである。こちらも、仮様式 9 と同様厚生労働大臣が指定した不具合であるため、実用の可能性は低い。様式の内容については、「医療機器」の文言を「体外診断用医薬品」に修正すること、および分類を IVD のクラス分類に変更することのみで対応可能と考えられた。

7) 仮様式 12 (体外診断用医薬品未知非重篤不具合定期報告)

本様式は様式 12 (医療機器未知非重篤不具合定期報告) の改変で、文字通り未知だが非重篤な健康被害を生じた、またはそのおそれのある症例についてまとめて報告する様式である。図に示す通り、多数例をまとめて報告できる別紙が使用可能となっている。様式の内容については、やはり「医療機器」の文言を「体外診断用医薬品」に修正すること、および分類を IVD のクラス分類に変更することのみで対応可能と考えられた。

今回の検討により、IVD の不具合報告制度に用いるデジジョンツリーや報告様式は、医療機器の不具合報告制度に用いるデジジョンツリー・報告様式を参照し改変することで応用可能であることが明らかとなった。このことから、IVD の不具合報告制度は医療機器の不具合制度から独立させるほどの特殊性は認識されず、様式等の軽微な修正を行うことにより医療機器の不具合制度を準用することが可能であると考えられた。

<報告手順 (デジジョンツリー)>

今回の検討においては、医療機器の不具合報告制度に用いる 2 種類のデジジョンツリーは、文言の軽微な修正のみで IVD の不具合報告制度に応用可能であると判断された。医療機器と IVD では、その使用回数や方法に差異はあるものの、「健康被害のおそれがある不具合を報告する必要がある」という、医薬品には生じえない特性が共通しており、その共通性からほぼ同一のデジジョンツリーが使用可能なものと推測された。医療機器とは異なり厚生労働大臣が指定する不具合は IVD には現時点ではないなどの差異はあるものの、制度としては共通して存在することから、大きな方向性としては医療機器の不具合報告制度に用いる

2種類のデジジョンツリーを応用することは適切であると考えられた。これは、IVDの不具合報告制度の国際整合の点でも重要である。前年度の本研究において、先進諸外国においてIVDの不具合報告は調査した範囲内で全て医療機器の不具合報告と同様の体制をとっていることが明らかとなっている。医療機器同様に海外と同一製品が多数使用されている現状においては、国により報告制度が異なることは、健康被害の把握に対して国による差異を生むリスクが生じる。わが国においてもIVDの不具合制度に医療機器の報告制度を準用することは、事務的なメリットのみならず患者等への健康被害の正確な把握とそれに伴う健康被害の抑制につながるものであると考えられる。

#### <症例報告の様式>

上述の考察から、大きな方向性としてIVDの不具合制度は医療機器の報告制度を準用することが適切であることが示されたが、実際に報告に用いる報告様式についてはさらに精査が必要である。特に、本研究班の大きなテーマである、「IVDの不具合症例報告を増加させる」という目的のためには、それに用いる症例報告の様式をIVDの特性に合致したものに修正する必要がある。そのため本分担研究では、対応する医療機器の様式8「医療機器不具合・感染症症例報告書」について特に精査を行い、医療機器の不具合報告制度との整合性を保ちつつ、IVDの特性に適合させた報告書である仮様式8（体外診断用医薬品不具合・感染症症例報告書）を提案した。その中で、特に重要な変更と思われるのは、①分類をIVDのクラス分類に変更したこと、②健康被害の状況に「おそれ」を明確化したこと③併用医療機器の記載欄を拡充したこと、が挙げられる。

①の分類については、医療機器の分類とIVDの分類は異なることから、その点で修正が必要なのは当然であるが、IVDの分類にも様々なものがあることから、どの分類を様式に含めるかが問題となる。研究班の議論では、含めるべき分類として1)薬機法上のクラス分類2)医療法上の分類3)実用面での分類(POCTなど)などが検討されたが、最終的にはクラス分類のみを含めることとなった。これは、医療法上の検体検査の6分類は、直接不具合の重篤性等に結び付くものではないこと、現時点では製造販売の認可等において医療法上の分類は申請内容に含まれておらず、記載の誤りが生じる可能性があること、不具合の集計等では個々の製品についてその内容が検討されることから、その時点で適宜分類して集計することも可能であることなどが理由である。例えば分子標的薬のコンパニオン診断に用いられる遺伝子検査の不具合は、患者に重篤な健康被害を生じる可能性が高いが、同じ遺伝子検査でも病原体核酸検査等では必ずしも重篤な健康被害に結び付かない場合も多い。実際の重篤性や影響の重大性については、報告時に個々の症例や製品の特性に基づいて判断すべきものと考えられる。その点では、薬機法上のクラス分類は緩やかではあるが患者への影響の重大性に基づいた分類であり、本報告様式への記載に最もなじみやすいものであると判断された。

②の「おそれ」に関しては、現時点で医療機器の不具合報告の様式8には明示されていないが、今回のIVDの不具合報告体制の検討の眼目である、健康被害のおそれがある場合についてもIVDの不具合報告を求めるという目的から、IVDの不具合報告における報告様式に明確化することは必須であると考えられる。医療機器の様式8の「(自由記載または不具合用語集からの選択欄)、不明、なし」の表現では、「おそれ」の場合をどのように記載するか

が不明であり、報告自体が躊躇される可能性も考えられたことから、仮様式 8 の「患者等の健康被害の状況」欄では「(自由記載欄) (のおそれ／の疑い)」として、健康被害のおそれの場合も明確に報告できるようにした。ただ、現時点では医療機器の報告様式との齟齬があることから、今後必要に応じて医療機器の不具合報告の様式 8 についてもこの点について検討することが望ましいと思われた。

③の併用医療機器については、IVD の特性として、POCT 以外の IVD は現在ほとんどの例で分析装置とともに実用されていることから、不具合の状況把握の上できわめて重要な情報である。同一の IVD であっても、使用する分析装置との特定の組合せによって不具合が発生する事例は日常的に経験されるものである。汎用試薬であっても、その試薬を製造するメーカーの機器とそれ以外の機器とでは、試薬の反応性等に差異が生じる可能性は否定できない。併用医療機器の記載により、その不具合の原因の特定や迅速な対応に資するところが大きいと考えられた。

仮様式 8 の運用は、IVD の報告体制における主要部分であり、その他の項目についても精査が行われ、前述の通り患者情報、体外診断用医薬品の不具合状況についても修正が行われた。

なお、医療機器では生物由来製品の使用により発生した感染症はきわめて重大な事象であり、実際に問題となり得る一方、IVD の使用自体で患者にそのような感染症が生じる場面は極めて例外的であると考えられる。しかしながら、その可能性がある以上、報告様式として残す必要はあるとの判断から、タイトルも含め「感染症」の文言は残すこととした。

<その他の様式について>

医療機器において、様式 8 の症例報告様式はその報告制度の主要部分に位置づけられるが、その他の報告様式もデシジョンツリーに示された通りさまざまな場合の不具合の発生状況の把握に重要である。IVD の不具合報告を医療機器の不具合報告と比較検討するにあたり、その他の報告様式 9～12 についても IVD への応用が可能か否かについて精査が行われた。その結果、これらの様式については、軽微な文言の修正や IVD の分類への変更のみで、デシジョンツリーに沿って運用することが IVD においても可能であると判断された。このことは、デシジョンツリーも含め、IVD を大きな枠組みとして医療機器の不具合報告を準用することの妥当性を強く支持するものであると考えられる。

<体外診断用医薬品の不具合報告制度の枠組み>

以上の報告手順および報告様式の検討の結果から、本研究班としては、実効的な IVD の不具合報告制度の確立のために、IVD の不具合報告に現在の医療機器の不具合報告制度のシステムを応用することを提案するものである。これまで述べたように、IVD の特性に基づいたデシジョンツリーおよび報告様式の(重要であるが抜本的ではない)変更により、患者等の健康被害のおそれが生じる場合も含めた IVD の不具合が報告できるプラットフォームが設定され、今後の IVD の不具合報告体制の改善につながることを期待される。

一方、研究班の議論においては、IVD の特性から、医療機器の不具合報告制度を応用した場合に生じる問題点についても指摘されている。IVD は、施設の規模によっては同一の試薬で 1 日に数百人レベルの患者に対して実施されるものも多い。これまでは医薬品の副作用報告に含まれていたため、実際の患者への健康被害が生じない限り報告はなされていなかった

が、今後「(重篤な)健康被害のおそれ」がある症例についても報告が必要となると、場合によりこの数百件を1例ずつ仮様式8により報告される状況も生じうる。さらに、これが一定の期間ないしは複数の施設にわたる可能性もある。そのためには、「重篤性」について適切な判断が可能となるような体制の整備が望まれる。現在、医療機器の不具合報告制度においては、「不具合報告等の手引書(第8版)」が作成されており、報告が必要な場合について解説されている。今後、IVDについても同様の不具合報告等の手引書を作成し、その中に重篤性の判断についてもある程度具体的な指針が示されることが望ましいと考えられる。手引書の作成においては、不具合報告制度の枠組み同様、医療機器の手引書を参照することが適切であると考えられるが、IVDの特性を十分考慮して、不必要な不具合が大量に報告されることが避けられることが期待される。

同様の懸念として、同一検体(症例)における複数IVD製品の不具合、もしくは外国措置・研究報告における複数品目報告の場合があげられる。前者は、同一症例で複数検査を行って不一致が生じた場合、あるいは複数検査項目において共通の基質試薬を使用した場合、これらを別の症例として様式8で報告すべきかという点である。後者は、共通試薬の不良での措置があった場合、数十の試薬に対して1製品ずつ報告を行う必要があるという点である。ただ、これらの問題については規模の大小はあるかもしれないが医療機器でも同様の事例が生じうるものであるため、制度や報告様式の変更ではなく、運用の変更で対応することが望ましいものと考えられる。これらについては、前述の手引書に内容として盛り込むことや、別途通知として周知することなどが必要になるものと考えられた。

さらに、上記で議論したのはIVD製造販売業者からの報告手順・報告様式についてであるが、IVDの不具合報告においては医療従事者(IVDの使用者)からの報告を促進することも同様に重要である。今回の議論により製造販売業者からの報告手順・報告様式についての道筋が定まった後には、これらと整合性のある形での医療従事者からの報告手順・様式の整備についても検討する必要があると考えられた。

#### **D. 結論と次年度への展望**

IVDの不具合報告制度において、報告手順や報告様式は、医療機器の不具合報告制度からの軽微な修正のみで応用可能であることが明らかとなった。この結果から、我が国においても諸外国同様に、IVDの特性への一定の配慮のもとで、医療機器の不具合報告制度に準用することが可能であると考えられた。一方、複数症例や複数項目等の報告手順については、不具合報告対象としてIVDの特性を考慮すべきかどうかも含めて検討が必要との議論があり、今後の検討課題と考えられた。

#### **E. 研究発表**

該当なし

#### **F. 知的財産権の取得状況**

該当なし

#### 図（別添ファイル）

- 1－（１）～（４） デシジョンツリーの図、必要に応じ右の表
- 2－（１）～（３） 医薬品の報告書 様式１～６
- 3－（１）～（５） 医療機器の報告書 様式８～１２
- 4－（１）～（５） 体外診断用医薬品の報告書案 仮様式８～１２

#### 参考資料（別添ファイル）

検査に関する薬機法上の分類と医療法上の分類