

令和5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 国際医療福祉大学大学院 教授

研究代表者

矢富 裕 (国際医療福祉大学大学院)

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, 吉田佳織, 中道 瑚子, 丹羽 貴子, 森田 喬 (PMDA)

小野 佳一 (東京大学医学部附属病院 検査部)

研究要旨

体外診断用医薬品（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）の問題点を明らかにし、改善案を提案することを目的としている本研究に関して、令和4年度の成果を元に、検討を継続した。

体診の安全対策関連報告体制について

前年度の本研究における検討結果により、体診の安全対策に関わる報告体制においては、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が、本年度は、業界や医療関係者への意見聴取を行い、あるべき姿について検討し、法改正を念頭においた提言とりまとめの骨子を作成した。

体診の不具合報告制度において、報告手順や報告様式は、軽微な修正のみで医療機器の不具合報告制度が応用可能であることが明らかとなり、我が国においても諸外国同様に、体診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（以上、詳細は、分担研究報告「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～」（大西 宏明 他）を参照）。

体診の添付文書の記載要領について

前年度の本研究においては、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、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が、本年度は、業界や医療関係者への意見聴取を行い、見直し案を作成し、最終年度において、広く意見を聴取するための改定案の準備を進めた。

これまでの研究結果（課題抽出）に基づき、添付文書に関する考え方等、研究班において大枠を合意した後、記載要領の各項目に対して段階的な検討を進めた。論点として、全体に係る事項、警告の取扱い、禁忌・禁止の取扱い、全般的な注意の取扱い、形状・構造等（キットの構成）の取扱い、使用目的の取扱い、臨床的意義の取扱い、の7つについて必要な対応を提案した。なお、現行の添付文書における課題として、「行政が確認した事項」と「企業が自己責任で記載した事項」が混在しており、利用者からは判断出来ない問題について、内容の類型整理を行い、明確な記載ができる基盤整備を行った（以上、詳細は、分担研究報告書「体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討について」（古川 泰司 他）を参照）。

令和5年度の本研究班の活動により、「体外診断用医薬品の不具合報告体制の確立」、「体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討」とも、着実に進展した。令和6年度においては、前者に関しては、複数症例や複数項目等の報告手順、医療機

関側からの不具合報告のあるべき姿などの検討が必要である。後者に関しては、現場の使用者（臨床検査技師、臨床検査医など）に対するアンケート調査を実施する必要があると考えられる。最終的には、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。

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。その中で、検体検査は、原則として、体外診断用医薬品（体診）を用いて実施されるが、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着実に薬事承認、保険収載されている。同時に、高度の医療判断に関わる体診も数多く臨床導入されており、体診の安全対策が重要性を増していることは、例えば、（体診のクラス分類Ⅲに含まれる）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た。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している。

1. 体診の安全対策関連報告体制について

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く、これは令和4年度の本研究においても明らかにされている。

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、それを元に、我が国の制度を見直すことが必要である。また、合わせて、報告基準等の整備が必要と考えられる。

令和 4 年度の本研究における検討結果により、体診の安全対策に関わる報告体制においては、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。令和 5 年度においては、業界や医療関係者への意見聴取を行い、あるべき姿について検討し、法改正を念頭においた提言とりまとめの骨子を作ることにした。

2. 体診の添付文書の記載要領について

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、実際は平成 17 年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行わ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している。

令和 4 年度の本研究においては、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、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。令和 5 年度は、業界や医療関係者への意見聴取を行い、見直し案を作成し、最終年度において、広く意見を聴取するための改革案の準備を進めることにした。

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。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。

B. 研究方法

上記目標達成のために、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8回（4月25日、5月24日、7月13日、9月14日、11月9日、1月18日、2月14日、3月14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。

また、今後、臨床検査の関係者・関係団体への意見聴取が必要になることより、日本臨床検査振興協議会との連携が必要になると考えられた。同協議会は、国民、行政および医療機関等に、広く臨床検査の重要性の理解を求め、その適正な活用を促進し、国民の健康に寄与することを目的とする団体であり、日本臨床検査薬協会、日本衛生検査所協会、日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会、日本臨床検査専門医会から構成されている。同協議会との連携をとることも重要な目標である。

その上で、令和5年度は、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～」（大西 宏明 他）

2. 「体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討について」（古川 泰司 他）

さらには、適宜、体診の安全対策に関わる具体的事例を取り上げ、より良い対応としてあるべき形を議論した。これに関しては、本総括研究報告書において、まとめている。

C. 研究調査結果と考察

1. 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～

令和4年度の本研究において、体診の不具合（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が、本年度（令和5年度）は、我が国における体診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。

その結果、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体診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体診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。

以上、体診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り、我が国においても諸外国同様に、体診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体診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。

詳細は、分担研究報告「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～」(大西 宏明 他)を参照されたい。

2. 体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討について

令和4年度は、既存添付文書の問題点について、主として日本臨床検査薬協会の参加企業に向けたアンケート調査を実施し、添付文書の23項目について不合理な点や改善提案などを確認、課題抽出したが、同文書の記載要領は、平成17年以来改訂されておらず、体外診断用医薬品の運用実績や医療現場ニーズにそぐわない点が浮き彫りとなった。

令和5年度においては、令和4年度の研究結果（課題抽出）に基づき、添付文書に関する考え方等、研究班において大枠を合意した後、記載要領の各項目に対して段階的な検討を進めた。論点として、全体に係る事項、警告の取扱い、禁忌・禁止の取扱い、全般的な注意の取扱い、形状・構造等（キットの構成）の取扱い、使用目的の取扱い、臨床的意義の取扱い、の7つについて必要な対応を提案した。なお、現行の添付文書における課題として、「行政が確認した事項」と「企業が自己責任で記載した事項」が混在しているために使用者からは判断出来ない問題について、内容の類型整理を行い、明確な記載のための基盤整備を行った。

以上の詳細に関しては、分担研究報告書「体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討について」（古川 泰司 他）を参照されたい。

3. 医療機関側からの不具合報告

体診の不具合報告体制の確立に向けた議論では、体診製造販売業者からの報告手順、報告様式を検討した。不具合報告に関しては、体診の使用者である医療従事者（医療機関）からの報告をどうするかを検討も必要と考えられ、これに関しては、分担研究報告「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～」（大西 宏明 他）においても、言及されている。

令和 5 年度の班会議で議論した際は、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の活用が提案された。本制度は、日常、医療の現場においてみられる医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用によって発生する健康被害等（副作用、感染症及び不具合）の情報を薬機法第 68 条の 10 第 2 項に基づき、医薬関係者が厚生労働大臣に報告する制度である（2014 年 11 月 25 日より報告窓口は PMDA）。実際、この制度を啓発するためのポスター等も目にする機会が多いが、「医薬品の副作用や医療機器の不具合起きていませんか？」など、「体外診断用医薬品」への言及が全くないため、体診に関しては、この制度は有効に活用されていないと考えられる。

医薬品、医療機器及び再生医療等製品の市販後安全対策の確保を図ることを目的として機能している本報告制度に体診も含めるのがよいとなった。

4. 関係団体との協調体制の構築

本研究の成果の展開を考えていく上で、日本臨床検査振興協議会とその構成団体との協調関係はきわめて重要であることは上述したが、令和 6 年 2 月 29 日には、同協議会の理事会において、別添資料を用い、その時点での本研究の進行状況を説明した。同時に、本研究に対する今後の協力を依頼し、承諾を得た。今後、臨床検査関連諸団体からの意見聴取を進める上で、たいへん重要と考えられる。

また、日本医学会分科会に属し、臨床検査に関する最上位の学術団体である日本臨床検査医学会との協調体制は、学問に基づく情報提供元として重要と考えられる。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。令和 4 年度での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形になった。これを期に、日本臨床検査医学会は、令和 5 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、学会員向けにお知らせを発出し、その後、使用者、さらには、検査を活用する医療従事者に対する適切な情報提供を行っている。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状況になっている。これに関連して、例えば、体診の自主回収及び供給停止に際して、臨床現場における影響等に関する情報提供を行う活動を同学会が展開していることが確認され、その具体的な好事例も紹介された。

会員からの情報提供と最新の学問情報に基づく、学術団体（この場合は日本臨床検査医学会）の見解は貴重であり、これは体診に係る安全対策においても例外ではなく、迅速な対応が要求される場合にはとくに重要と考えられる。これに関しても、具体的な事例（疾患診断にも影響しかねないホルモン測定試薬の不具合）が議論された。

5. 実際の添付書類のレビュー

本研究班では、体診の添付文書記載要領の記載内容について、問題点の抽出と対応を議論し、分担研究報告書「体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討について」（古川 泰司 他）としてまとめたことは既に述べた通りであるが、同時に、実際の（電子ファイルとして公表されている）体診添付文書を元に、そのあるべき姿も議論した。

日常臨床において、高頻度に行われている基本的検査項目であっても、それに関連する臨床関連のガイドラインが、関連学会により提唱・改定されていることは周知である。また、専門的な検査項目や特殊な専門項目に関しても、とくに新規なものに関しては、関連の通達（診療報酬改定に関わる疑義解釈資料など）がなされることが少なくない。これらは、当該検査項目の適切な実施と結果の解釈にとってたいへん重要なものであり、添付文書への速やかな反映が望まれるものである。これは、添付文書の電子化が推進された理由の一つと考えられる。しかし、それとは乖離した現実があることが、具体例を通して、確認された。「医療現場に適切な情報を提供する」ための添付文書の推進は本研究の趣旨とも合致するものである。以上の理解を日本臨床検査薬協会と共有した。

D. 結論と次年度への展望

令和5年度の本研究班の活動により、「体外診断用医薬品の不具合報告体制の確立」、「体外診断用医薬品の添付文書記載要領の記載内容の検討」とも、着実に進展した。令和6年度においては、前者に関しては、複数症例や複数項目等の報告手順、医療機関側からの不具合報告のあるべき姿などの検討が必要である。後者に関しては、現場の使用者（臨床検査技師、臨床検査医など）に対するアンケート調査を実施する必要

があると考えられる。

令和6年度の早い段階で（厚生労働科研データベースに登録後）、日本臨床検査振興協議会において、令和5年度の本研究班の活動を紹介し、今後の協力をお願いする。また、添付文書案やアンケート調査の内容を議論する上での具体的な方策を確定した。

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