

「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～医薬関係者からの報告様式の検討～

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

研究協力者 小野 佳一 東京大学医学部附属病院検査部

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 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（体外診）を用いて実施されるものであり、体外診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。一昨年度の本研究において、体外診の不具合（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。この結果に基づき、昨年度の本研究では、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、体外診の不具合報告制度において、販売企業からの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、その素案を作成し公表した。今年度の研究では、残る課題として、医薬関係者からの報告様式について検討を行った。

【方法】昨年度に作成した、製造販売業者からの不具合報告様式の案を参考にして、医薬関係者からの報告様式についても、医療機器の報告様式をもとに、体外診に特化した内容に変更した案を作成した。

【結果】医薬関係者からの不具合報告様式についても、製造販売業者からの報告様式および手順と同様、軽微な文言の修正のみで、現在の医療機器のものをそのまま体外診の不具合報告に応用できることが明らかとなった。

【考察】体外診の不具合報告制度において、報告様式は、製造販売業者のみならず医薬関係者からの報告においても、医療機器の様式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、体外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包含することが可能であると考えられた。

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、体外診）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）。

体外診は「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、体外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。

本研究班における一昨年の分担研究「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体外診の不具合報告体制の比較、および体外診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体外診の不具合報告体制の問題点について検討した。その結果、体外診の不具合（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。

この結果を受けて、昨年度の分担研究では、体外診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、体外診の特性を考慮しつつ検討を行った。その結果、体外診の不具合報告制度において、販売企業からの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、その素案を作成し公表した。

過去 2 年の研究の結果、残る課題として、1) 実際の不具合報告の基準 2) 複数例が同時発生した際の不具合報告の運用方法 3) 医薬関係者側からの不具合報告の報告様式と報告手順 などが挙げられた。このうち、1) 2) については、個別の具体例の検討が必要となり、本研究班の範疇を超えるものであることから、別組織における継続的な検討が妥当であるとの認識で一致し、現在検討が継続されている。そこで、今年度の本研究班では 3) 医薬関係者側からの不具合報告の報告様式と報告手順について検討を行うこととした。

B. 研究方法

過去2年の本研究の分担研究での検討から、体外診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体外診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。一方、医療機器における医薬関係者からの不具合報告では、製造販売業者からの報告のような報告手順の詳細（デシジョンツリー）は設定されていない。これは、市販後安全対策の確保を目的とした情報収集のひとつであることから、医薬関係者からの報告の間口を広く設けているためであり、体外診においてもその状況は同様であると考えられた。そこで今年度は、医療機器の不具合報告制度における医薬関係者からの報告様式を体外診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、現行の医療機器の医薬関係者からの不具合報告様式は「医療機器安全性情報報告書」である。今回、体外診の不具合報告様式は、これを改変し、体外診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体外診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. 研究結果（別紙1 仮様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」）

別紙2の「医療機器安全性情報報告書」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、別紙1に示す仮様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」である。内容に関する主な変更点は以下の通りである。

<患者の健康被害のおそれ>

医薬品の副作用報告制度とは異なり、医療機器においては不具合により患者の健康被害のおそれが生じる場合も報告対象となっている。これを踏まえ、体外診の医薬関係者からの不具合報告様式においても、「健康被害のおそれ」がある場合を報告する必要があることを明確に示すため、「患者等の健康被害」の欄の右に「（おそれ含む）」の文言を挿入し、「健康被害のおそれ」がある場合を報告できることを明示した。

<患者の身長・体重>

医療機器では、機器の大きさと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、体外診においては、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、体外診の仮様式1からは患者の身長・体重の記入欄は削除した。

<その他特記すべき事項>

飲酒、喫煙、アレルギーなどの患者の状況が検査の不具合に関係することはほぼ皆無であると考えられることから、当該欄を削除した。

<欠陥の種類>

「医療機器安全性情報報告書」においては、「医療機器の構造的、材質的または機能的欠

陥に関するコメント」という欄が設けられているが、これは医療機器を想定した文言であり、体外診には必ずしも適合しない内容であることから、「体外用診断薬の欠陥等に関するコメント」として欠陥の内容を自由に記載できることとした。

<原因が特定できない場合>

「医療機器安全性情報報告書」においては、「不具合・健康被害の原因と考えられる医療機器」の欄に（特定できない場合は複数記載していただいて結構です。）との記述があるが、体外診においてはその臨床利用の特性上、原因となる体外診を特定できない状況はまず無いと考えられることから、（特定できない場合は複数記載していただいて結構です。）の記述は削除した。

<不具合・健康被害の状況の内容>

「医療機器安全性情報報告書」において、「不具合・健康被害の状況」としてその概要を記載する欄が設けられており、仮様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」においても同様の欄が設ける必要がある。（内容 ）と書かれた欄は、ここに概要を簡潔に記載し、下段にある「体外用診断薬の欠陥等に関するコメント」および「不具合・健康被害後の患者等の症状、処置等に関する経過及びコメント」の欄に詳細を記載する想定となっている。しかしながら、（内容 ）の欄に比較的空間があるため、こちらに詳細を記載されてしまい、かえって不具合や健康被害の概要がわかりづらくなることが危惧されることから、（内容 ）の欄には（発生した事象を簡潔に記載）する旨の注意書きを明記した。

<取扱者の種別>

「医療機器安全性情報報告書」においては、取扱者として「医師、歯科医師、臨床工学技士、診療放射線技師、看護師、患者、その他」と記載されているが、体外診を主に扱う職種を考慮し、「体外診断用医薬品の取扱者」の種別は「医師、臨床検査技師、看護師、患者、その他」とした。

<報告様式の媒体>

現在、「医療機器安全性情報報告書」の報告は主に PMDA の専用ウェブサイトから行うことになっている。現時点で、本ウェブサイトの運用について大きな不都合は見られないことから、仮様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書」においても同様のウェブサイトによる報告体制を構築するのが望ましいと考えられた。ただし、「医療機器安全性情報報告書」も紙での報告も受け付けていることから、「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」においても紙での報告も可能とすることとするのが妥当であると考えられた。その場合、現在「医療機器安全性情報報告書」では冒頭が患者情報の記載となっているが、体外診においては体外診の情報を上部にする方が報告が容易であるとの意見が出、その通り変更する案を作成した。なお、紙の様式の裏面の内容については、「医療機器安全性情報報告書」等と共通の様式となっていることから、今回は変更を提案しないこととした。

D. 考察

今年度の本研究班の検討により、体外診の医薬関係者からの不具合報告制度に用いる報

告様式は、医療機器の不具合報告制度に用いる報告様式、すなわち「医療機器安全性情報報告書」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。すなわち、製造販売業者からの報告様式や報告手順と同様、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の中に組み込むことが可能であると考えられた。

過年度の本研究において、先進諸外国において体外診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、健康被害の生じ方に国による差異を生むリスクが生じる。わが国においても体外診の不具合制度と医療機器の報告制度を統一化することは、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。

<体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）>

上述の考察から、大きな方向性として体外診の不具合制度と医療機器の報告制度を統一化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精査が必要である。特に、本研究班の大きなテーマである、「体外診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体外診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、製造販売業者からの報告様式「医療機器不具合・感染症症例報告書」に次いで、医薬関係者からの報告様式についても、対応する医療機器の様式「医療機器安全性情報報告書」について検討を行い、医療機器の不具合報告制度との整合性を保ちつつ、体外診の特性に適合させた報告書である仮様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」を提案した。

その中で、特に重要な変更と思われるのは、「健康被害のおそれ」がある場合も報告する必要があることを明確に示すため、「患者等の健康被害」の欄の右に「(おそれ含む)」の文言を挿入した点である。医薬品の副作用報告制度とは異なり、医療機器においては不具合により患者の健康被害のおそれが生じる場合も報告対象となっているが、報告様式の中ではこの点が明確に示されていなかった。今回、体外診の医薬関係者からの不具合報告様式においては、この点について明記したことで、患者に健康被害が生じる前に医薬関係者から積極的に体外診の不具合が報告されることが期待される。

それ以外にも、「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」では、医療機器の不具合報告においては重要な情報となりうる患者の体格や嗜好に関する情報は、体外診において重要性が低いことから削除したことや、欠陥の種類や取扱者について体外診に適合する内容に変更したことなどが主な修正点である。

しかしながらこれらの修正点を含め、今回の医薬関係者からの体外診不具合報告様式の案については、製造販売業者からの体外診報告様式と同様、軽微な修正を行うことにより対応する医療機器の様式「医療機器安全性情報報告書」を応用可能であると考えられた。

<体外診断用医薬品の不具合報告制度の枠組みと残された課題>

これまでの検討の結果から、本研究班としては、実効的な体外診の不具合報告制度の確立のために、体外診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が応用可能であることが改めて確認された。体外診の特性に基づいた報告様式および報告手順の変更により、患者等の健康被害のおそれが生じる場合も含めた体外診の不具合が報告できるプラットフォームが設定され、今後の体外診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、体外診の特性から、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。特に、同一の試薬で多数の患者に実施した検査に用いた体外診断薬において「(重篤な)健康被害のおそれ」につながる不具合が生じた場合の報告の運用や、「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9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、体外診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。

E. 結論

体外診の不具合報告制度において、医薬関係者からの報告様式についても、対応する医療機器の不具合報告様式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。過去の本研究班での検討結果とも併せ、我が国においても諸外国同様に、体外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包含することが可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

資料

別紙1 仮様式 「体外診断用医薬品安全性情報報告書(案)」

別紙2 医療機器安全性情報報告書