

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

「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添付文書記載要領について

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	大西 宏明	杏林大学医学部附属病院臨床検査部
研究代表者	矢富 裕	国際医療福祉大学大学院

研究要旨

令和 4～5 年度に既存添付文書の記載内容の問題点抽出、結果をふまえた対応検討を行い、今年度は具体的な改訂添付文書のひな形作成と、これに対する関連 2 団体の意見・コメントを募り、評価を行った。

本報告書では、これらの経緯・議論を通じて、体外診断用医薬品の添付文書について、具体的な記載要領を作成する際の方針について、本研究班の意見とりまとめを行う。

A. 研究目的

既存添付文書の問題点について、令和 4 年～5 年度の対応において、総括的検討がなされた。今年度は同対応を元に、改訂された体外診断用医薬品(体外診)添付文書のひな形を作成するとともに、これに対する関連 2 団体の意見収集を行い、添付文書の改訂・項目整理内容に基づいて、具体的記載要領を作成するにあたって、本研究班としての意見とりまとめを行う。

B. 研究方法

現行の医薬品、医療機器、体外診の添付文書を参照し、その記載内容・項目について再評価を行い、本研究班での議論を踏まえて、体外診添付文書の記載内容の整理を行う。この内容を、体外診の添付文書改定案として提案し、関連団体のコメント・意見収集を経たうえで、その記載要領に関する研究班としての意見とりまとめを行う。

WEB アンケート調査: 資料 1

実際に体外診断用医薬品を使用する会員を擁する関連 2 団体を通じて、改訂された添付文書のひな形を用いて、WEB アンケート調査を行った。

・関連 2 団体:

日本臨床検査医学会

日本衛生検査技師会

・アンケート方法: Google forms を用いた WEB アンケートで、アンケート URL は各団体を通じて会員にメールで配布された。

・アンケート対象者: 日本臨床検査医学会は評議員、日本衛生検査技師会は全会員に対し一施設一回答

・開催期間: 2024/10/15-2024/11/28

・結果回収方法: Google forms から直接アンケート結果およびオフラインファイルを抽出し、その後の解析に供した。

・アンケート内容:

ー関係者の属性について

ー項目の整理について

ー注意事項関連項目について

ー注意事項関連項目以外の項目について

ー医療従事者にとって既に注意されていると考えられる事項について

アンケートに用いた改訂添付文書のひな形については、資料 1 の添付⑦:p120、⑪:p134 を、実際のアンケート様式と詳細なアンケート内容については、資料 1 の添付③:p72、⑥:p97 を参照。

C. 研究結果

<関係者の属性について>

日本臨床検査医学会 (JSLM)

回答数は 30 であった。70%以上の回答者は、病床数 400 以上の病院勤務者であり、専門分野に特定の傾向はなかった。80%以上が年齢 50 代以上であり、職種も 80%以上が医師であったことから、主に中規模以上の病院の検査部門責任者からの回答が反映されていると考えられた。

日本衛生検査技師会 (JAMT)

回答数は 303 であった。90%近くが病院勤務の会員であったが、診療所、衛生検査所などを含む比較的多様な勤務施設から回答が寄せられていた。病院から寄せられた回答(284 件)によると、病床規模も 200 床以下の比較的小規模病院からの回答が最も多く、病小規模が大きい施設ほど回答は少ない傾向であった。また、病院機能区分としても、一般病院が最も多く、地域医療支援病院、がこれに次いだ。回答者の年齢は、40, 50 代が中心であった。全体を俯瞰すると、中小規模病院の、検査部門責任者またはこれに次ぐ職責の臨床検査技師の意見が大きく反映された、回答と考えられる。

＜項目の整理及び注意事項関連項目について＞

本研究班の体外診断用医薬品の添付文書整理案の記載項目とその順序は資料1の添付⑬:p142に、医薬品、医療機器、現在の体外診断用医薬品の添付文書と比較する形でまとめられている。同項目整理は、令和5年度分担研究で合意した7つの論点を踏まえて行われており、全体に関わる論点（論点1）であった“体外診断用医薬品の安全対策の在り方は医薬品より医療機器の運用を参考とする方が妥当”とする本研究班の合意事項が基軸となっている。これを受けて添付文書は、使用者に応じて記載されるべきこと、免責事項を記載するものではないこと、薬機法上求められている文書であること、などを念頭に具体的整理作業が行われた。本研究班において“医療従事者として医療を実施するにあたり既に注意されていると考えられる事項”については整理・削除する方針となったのは、医療機器の添付文書において、すでにその方針が確認されていることによる（「医療機器の添付文書の記載要領に関するQ&Aについて」：平成26年10月31日付 事務連絡）。

整理された項目のうち、作成・改定年月から、名称までは現行の記載内容と同様であるが、現行文書の(4)一般的注意事項については、医療従事者にとって既に注意されていると考えられる事項に該当する内容として整理されていることから、削除が提案された。

それ以降の項目は以下の通りである：警告、形状・構造等（キットの構成）および測定原理、使用目的、使用目的に関連する使用上の注意、使用方法、使用方法等に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、相互作用、不具合・有害事象、臨床性能等に係る試験成績、性能、使用上又は取扱い上の注意、貯蔵方法、有効期間、包装単位、主要文献、問い合わせ先、製造販売業者の氏名又は名称及び住所。

また、追記が求められる内容として、臨床検査標準コード(JLAC)に関する情報を求める意見がいずれの団体からも複数認められた。また、試薬の取り扱い中止に関する情報についても記載項目として要望があったが、今回整理された項目には含まれていない。

以下に各項目について、本研究班での議論とアンケート評価結果を参考に、実際の記載要領を作成にあたり考慮されるべき内容について記載する。

1. 警告

現項目と名称変更はない。同項目について本研究班では、“医療機器同様当該体外診断用医薬品の使用範囲内において、特に危険を伴う注意すべき事項を記載すべき”、“現状同項目の取り扱いの記載について、具体的な指定がない一方、医薬品や医療機器は患者への影響を想定し記載するよう指定がある”、等と議論されている。これらを鑑みて、一律に記載を求めるものではなく、コンパニオン診断薬など個別製品でリスクマネジメントの観点から影響が大きい場合には医療機器同様の警告の記載が必要と考えられる。

2. 形状・構造等（キットの構成）および測定原理

現行添付文書では、“形状・構造等(キットの構成)”、“測定原理”の記載内容を取りまとめた項目となっている。

3. 使用目的

現項目と名称変更はない。

4. 使用目的に関連する使用上の注意

新設が提案されている項目である。記載内容としては、使用目的に掲げられた内容の範囲だが一部性能を確認していない検体種や疾患等がある場合や、検査の順序や検査の位置づけ等についての注意の記載が必要と判断される場合、等が考えられる。一方で、注意事項ではない事項を当該項目に記載することは不適切と考えられる。

5. 使用方法

現項目で、実際の操作・オペレーションに関わるものと、末尾近くに離れて記載されている“使用上又は取扱い上の注意(現文書)”に含まれていた内容をまとめて記載する目的で、5.1 試料の取扱い:現・操作上の注意、5.2 試薬の取扱い:現・用法・用量(操作方法)、5.3 測定結果の判定法:現項目と同じ、に細分して記載するよう提案された。

6. 使用方法等に関連する使用上の注意

上述の、作上の注意、用法・用量(操作方法)、測定結果の判定法、使用上又は取扱い上の注意(以上現文書)、には実際の使用方法と注意事項が混在して記載される傾向がある上に、医薬品や医療機器の記載と比較して詳細な記載が求められることから、本項目を新設してより可読性の高い文書とすることが提案されている。具体的な注意内容や記載項目については個別製品のリスクマネジメントに応じて記載することが望ましく、記載要領通知の記載ぶりについては医薬品、医療機器と同程度とすることが想定されている(他の項目の記載要領や記載すべきリスクレベルについても別途議論のうえ、必要に応じQAを作成)。

また、整理案では、医薬品・医療機器で設けられている「禁忌・禁止」項目について、現行版同様作成されていない。体外診断用医薬品における一般的な禁止行為は「使用上(操作上)の注意」等に包含されており、その内容については、人体への直接的な影響がないという体外診断用医薬品の特性上、医薬品や医療機器での禁忌・禁止の取り扱いでの項目における注意喚起レベルとは異なると考えられる。

7. 重要な基本的注意

医療器機と同様の記載箇所とした上で赤枠囲いを廃止し、重大な不具合及び有害事象を防止する上で重要と考えられる注意事項を記載することが提案されている。具体的には「警告」および「使用目的に関連する使用上の注意」を除く、注意事項関連項目のうち、特に重要と考えられる注

意事項について個別製品のリスクマネジメントに応じて記載することが求められる。なお、従前に重要な基本的注意に記載されていた事項(通知等で指定された注意事項及び承認審査時に指示された事項など)については QA 等で記載箇所を補足することが想定されている。

8. 測定に影響を与える因子

令和 4, 5 年度の本研究班の議論から、妨害物質・妨害薬剤に関して新規項目を作成することについては概ね合意されていた。医薬品、医療機器においては「相互作用」としてなんらかの影響を及ぼし得る併用医薬品／医療機器を記載することとなっているが、体診においては妨害物質や免疫学的交差反応性等、細かく分類されて記載されることに妥当性がある。

そこで、医薬品、医療機器と同様の記載箇所とした上で「測定に影響を与える因子」欄を新設し、当該体外診断用医薬品の測定結果に影響を及ぼす物質等を記載することが提案された(中項目として妨害物質・妨害薬剤および交差反応性を設定)。

9. 不具合・有害事象

不具合報告制度に移行することを鑑みて、医療機器と同様「不具合・有害事象」欄を新設することが提案された。医薬品、医療機器と同様「重大な不具合」及び「重大な有害事象」と「その他の不具合」及び「その他の有害事象」を区分し、個別製品のリスクマネジメントに応じて記載することが望ましいと考えられる。

10. 臨床性能等に係る試験成績

整理案では、現行の「臨床的意義」は、その内容が他の項目と重複することや企業にバラツキが出る実状に鑑み、削除されている。代わりに本項が新設され、医薬品や医療機器に準拠し、承認審査時等に確認された試験成績(試験成績を補足する説明を含む)を記載する場所として提案されている。

また、企業が自主データ等に基づき記載していた内容(承認審査時等に確認された臨床性能試験成績もしくは相関性試験成績を除く)は削除して、別の情報提供文書で記載すべきと考えられた。

11. 性能

12. 貯蔵方法、有効期間

上記2項目は、現行文書と変更は無い。

13. 取扱い上の注意

“使用上又は取扱い上の注意(現文書)”に含まれている内容のうち、上述“6. 使用方法等に関連する使用上の注意”に記載されない内容が、ここに記載される。承認書等で定められるほかに廃棄上で注意が必要なものについて記載することが想定されている。

「医療従事者にとって既に注意されていると考えられる事項」に該当する内容も含まれるが、医薬品、医療機器においては、局方や承認基準、製造販売承認／認証／届出書の中で取扱い上の注意事項が特に定められている場合、もしくは火気を避ける等の薬剤管理上の規制があるものについて記載することとなっている。また、廃棄上の注意については ISO 15189 に紐づいた手順書作成に必要な事項と考えられた。

14. 包装単位

15. 主要文献

16. 問い合わせ先

17. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

以上4項目については、現行文書と変更はない。

<注意事項関連項目以外の項目について>

注意事項関連項目以外の項目については、現行の添付文書の記載内容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、使用者は両者を区別できない点が挙げられている。本課題の解決を目的として、現記載要領通知にて指示されている事項において「行政の確認」が必要と思われる項目についてアンケートを実施しており、その結果は資料1:p29 のとおりである。

<医療従事者として医療を実施するにあたり既に注意されていると考えられる事項について>

医療機器と同様、添付文書における全体的な記載量の増加に伴い、使用者に対し重要な情報が的確に伝わりにくくなってきた現状を踏まえ、注意喚起内容の軽重により記載内容を見直し、企業からの情報提供の有無に関わらず、医療従事者として医療を実施するにあたり既に注意されていると考えられる事項の記載を行わないことについて、研究班内で議論し、整理した内容を以下に記載する（詳細については、既報：分担研究報告）。整理内容に関するアンケート結果は資料1:p32 のとおりである。

- ・使用の前に本電子化された添付文書をよく読むこと
- ・本製品は、体外診断用でありそれ以外の目的に使用しないで下さい。
- ・添付文書以外の使用方法については保証しません。
- ・測定にあたり機器を使用する場合[記載例]使用する機器の添付文書及び取扱い説明書をよく読んでから使用して下さい。
- ・使用期限を過ぎた試薬は使用しないで下さい。
- ・貯蔵方法に従い保存すること
- ・試薬を注ぎ足して使用しないこと
- ・試料(検体)はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱って下さい。

- ・口によるピペッティングを行わないで下さい。
- ・検査に当たっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋・実験着・保護用眼鏡等を着用すること
- ・検体を取扱う場所では飲食又は喫煙をしないこと
- ・試薬が誤って目や口に入った場合、皮膚に付着した場合の処置、注意事項
- ・医療廃棄物等に関する規定に従って処理する旨の記載
- ・水質汚濁防止法等の規制に留意して処理する旨の記載
- ・試料、廃液及び器具類の滅菌・消毒に関する記載
- ・飛散した場合の拭き取りと消毒に関する事項の記載

D. 考察

はじめに、上述2団体へのアンケートと意見収集を総括し、上記研究結果の考察として記載する。

全体として、整理案(項目の選別と順序)について、同アンケート結果では 70-80%の賛成意見が寄せられていることから、基本的には同案を元に添付文書を作成することは妥当と考えられる。

アンケート対象と実施方法

日本臨床検査医学会、日本衛生検査技師会は、ほぼ全会員が何らかの形で実際に臨床検査に携わっていると考えられ、今回のアンケート調査対象団体として適切であると考えられる。

アンケートの実施方法も、最近施行される形式としては一般的な、会員(社員)へのメール連絡と、WEB フォームを使用した利便性の高い方法を用いており、比較的短期間に結果の収集と解析を可能としている。

アンケート内容としては、実際の添付文書案を供覧するとともに、改訂が行われた各項目についての意見を求める形をとっている。調査内容の性質上やむを得ないと考えられるが、記載内容・文章での質問が非常に多く・長くなる傾向は避けられず、回答者にとっては負担の大きいアンケートであったと考えられた。実際に、個別コメントでは、アンケートを完遂できず、断念したとした記載されたものがあつた。

集計結果と概要

回答は JSLM から 30、JAMT から約 300 件寄せられており、後者が約 10 倍となっている。前者の対象者が 186 名(回答は 16%)であり、各団体の大多数からの意見からとは言えないが、意見発出を評価する調査として一定のサンプルが得られたと考えられた。また、回答者の背景として、前者は大規模病院の検査部門管理者、後者は小中規模病院の部門担当者が主と考えられ、評価者として偏った対象ではなく、実務に携わる方々として平均的な集団から回答が得られたと考えられる。

<項目の整理及び注意事項関連項目について>

改訂版に対する回答は概ね肯定的であったと考えられる。一方、記載の順序や廃止について

＜注意事項関連項目以外の項目について＞

[illegible]

- ・医師と技師では職種の関係上、必要とされる情報が必ずしも同一ではないために、日本臨床検査医学会、日本衛生検査技師会の両学会にアンケートを実施した背景がある。実際、行政の確認が必要という回答については、一部の項目において両学会で異なる傾向が見られた。本アンケート結果については、各項目の必要性の軽重を読み取りつつ、項目の中身を考えていく際の参考とするなど柔軟に対応していくべきではないか。
- ・行政の確認は行わないものの、製造元のリスクマネジメント上、使用者への情報提供が必須とされる事項及び使用者の利便性向上のための情報は、企業が添付文書とは別に情報提供文書等を作成して提供するという、医療機器と同様の運用に切り替えていくことを検討してはどうか。

一方で、行政の確認は行わないものの、企業におけるリスクマネジメントの結果や使用者の利便

性向上を目的とした情報については、企業が添付文書とは別に情報提供文書等の資材を作成することで、上記課題は解決できるものと考えられた。使用者においては、添付文書と併せて情報提供文書等の別資材の情報も有効活用していくことで、体外診の価値・安全性を更に高めていくことが期待できる。

＜医療従事者として医療を実施するにあたり既に注意されていると考えられる事項について＞

記載の中止を提案している 17 項目に対して、16 項目では 80%以上の回答が賛成としている。一項目、「本製品は、体外診断用でありそれ以外の目的に使用しないで下さい。」について賛成は、79%であり、反対の理由として内容が示されていたのは「免責事項を含むから」であった。その他の追記内容についても、同記載全般に関わる、記載場所、記載理由に関する意見であり、添付文書としての記載では、記載中止について概ね肯定的な回答が得られたと考えられた。＜項目の整理＞においても触れたとおり、体外診はより広範な医療従事者の使用が想定される。したがって、本事項については、学会からの周知や、体外診を取り扱う上での一般的な注意事項の教育材料として活用していくことが有用であると考えられた。

E. 結論

本研究班から体外診断用医薬品添付文書整理案を元に実際の添付文書サンプルを作成し、製品を使用する会員を擁する 2 団体に向けて、アンケート調査を行った。

その結果、整理案に対して概ね肯定的な意見が寄せられ、本研究班の調査結果に沿った添付文書作成は妥当と考えられた。実際の添付文書作成にあたり、整理された各項目における記載内容について、本研究班の意見とりまとめを行った。

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

1. 体外診断用医薬品の添付文書に関するアンケート調査結果
2. アンケート結果を踏まえた今後の対応に係る行政意見について
3. 厚労科研体外診添付文書アンケート結果に対する業界意見