

令和 4-6 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)
総合研究報告書

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

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

(一般社団法人日本臨床検査薬協会)

里見 智美、南 博文、吉田 佳織、中道 瑚子、丹羽 貴子、森田 喬

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

小野 佳一 (東京大学医学部附属病院 検査部)

研究要旨

【研究背景・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。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（体外診）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外診も数多く臨床導入されている。このような状況下、体外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、体外診の安全対策に係る規制については、実態にそぐわない現状が指摘されてきている。本研究の目的は、体外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である。

【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～

本研究班における、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を通じて、現状の体外診の副作用報告制度は、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考えられた。体外診に関わる医療安全システムの構築は医療機器に関わるそれと類似しており、医療機器による医療事故情報の報告に通ずると考えられた。不具合報告として、体外診の安全性に関わる情報を蓄積・分析し、その安全性向上に活用することが重要と考えられた。その上で、我が国における体外診の不具合報告制度の適切な確立を目指し、医療機器のそれ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、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を体外診のそれに準用することが可能であると考えられた。それに従い、体外診不具合報告の具体的な報告手順（デシジョンツリー）や報告様式を提案した。同時に、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いくつか指摘した。

2. 医薬関係者からの不具合報告

体外診の不具合報告に関しては、アメリカ・カナダにおいては、医療機関等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。今回、体外診の使用者である医薬関係者（医療機関）からの不具合報告に関しても検討し、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。これに基づき、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、体外診に特化した内容に変更した案を作成した。

3. 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

体外診の添付文書は、薬機法で規定された体外診を適切に使用・活用するための最

も基本となる文書である。体外診の添付文書記載要領通知は、平成 17 年（2005 年）以降、軽微な更新は行われたものの、実質的には約 20 年間包括的な内容の見直しが行われていない。今回、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、的確な体外診の添付文書とするための検討に着手した。

本研究班で、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、それに基づき、添付文書に関する考え方等に関してコンセンサスを形成した後、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。研究班において、体外診断用医薬品添付文書整理案、さらには、それを元に実際の添付文書サンプル案を作成し、体外診の使用者である関連 2 団体（日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会）を対象に、これに対するアンケート調査を実施した。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。

4. 臨床検査関係団体との協調体制の構築

本研究班における議論を臨床検査関連団体にフィードバックすることの重要性を認識・実践し、いくつかの具体的成果を上げた。会員からの情報提供と最新の学問情報に基づく、学術団体の見解・関与は貴重であり、これは体外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た。

【結論と今後の展望】

体外診は、疾患の治療の目的で使われたり、身体に直接使われたりする医薬品・医療機器とは異なる特性を有しており、体外診の特性を考慮した安全対策が必要であることが、本研究において明確に示された。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、体外診の安全性に関わる情報を蓄積・分析し、体外診の安全性向上に活用すべきと考えられ、本研究において、その体制整備に関する提案ができたことは意義深い。また、体外診の添付文書の記載要領の内容に関しても、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踏まえた上で、提案できたことは意義深いと考えられる。以上、今後予定されている薬機法の改正に合わせ、今回の検討結果が活用されることが期待される。

A. 研究背景・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（以下、適宜、「体外診」）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外診が薬事承認、保険収載されているが、高度の医療判断に関わる体外診も数多く臨床導入されている。このような状況下、体外診の安全対策が重要性を増していることは、例えば、（体外診のクラス分類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、体外診の安全対策に係る規制（1.副作用報告及び2.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。以下に、1.2.に関して、我が国の現状、研究背景をまとめた後、本研究の目的を記述する。

1. 体外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とんど提出されていない。一方、体外診の不正確な測定結果により、不適切な診断、治療の誤り・遅延等が起きうることは容易に想定され、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、諸外国では体外診の安全対策は医療機器並びで規制される事例が多い（後記）。

体外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、国内における体外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、それを元に、体外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い、我が国の制度を見直すことが必要と考えられる。

2. 体外診の添付文書の記載要領について

現在、体外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、体外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多々あり、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、体外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、体外診の製造販売業者、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ると考えられた。

3. 研究目的

以上、体外診に関わる適切な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と考えられる。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。

本研究は、以上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た。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る。本研究で得られる成果は、次期薬機法改正を含めた体外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、体外診の製造・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外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。

B. 研究方法

目的を達成するため、令和 4-6 年の各年度において分担研究を設定し、各委員が、

自身の立場・専門性を踏まえ、独自の調査・解析を実施した。

また、全委員が密に連携を取り、多くの全体会議をハイブリッド形式で開催した。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。詳細は、矢富裕らの令和4年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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」（以下、令和4年度総括研究報告書（矢富ら））、令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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」（以下、令和5年度総括研究報告書（矢富ら））、令和6年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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」（以下、令和6年度総括研究報告書（矢富ら））を参照されたい。

本研究では、臨床検査の関係者・関係団体への意見聴取が重要になると考えられた。日本臨床検査振興協議会は、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。本研究を的確に進めるためには、同協議会との連携が不可欠になると考えられ、同協議会理事会で説明する機会を持った。また、令和6年度においては、日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会を対象として、体外診の添付文書の記載要領に関わるアンケート調査を実施した（後記）。

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～

〔国内規制の問題点の洗い出し〕

令和4年度においては、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、洗い出しを行った。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。

国内の体外診の副作用報告については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、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判明した。その一方、臨床検査に係わる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。

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）体外診の副作用報告を入手するのは難しく、体外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、体外診に関して、医薬品としての副作用報告を求めるのであれば、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。

以上の詳細については、古川 泰司らの令和 4 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 分担研究報告書「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」（以下、令和 4 年度分担研究報告書（古川ら））を参照されたい。

〔諸外国の規制に関する実態調査〕

令和 4 年度においては、諸外国の体外診の不具合・副作用報告制度についても、Web サイトを閲覧する形での調査が実施された。その際、諸外国ではどのような考え方に基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した。また、検査の特性や体外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った。

体外診の不具合・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外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った。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。

なお、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。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が、この点に関しては後述する。

令和 4 年度の研究において、体外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り、今後、我が国において、体外診をどの分類（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性が明らかとなった。

以上の詳細については、大西 宏明らの令和 4 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 分担研究報告書「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」（以下、令和 4 年度分担研究報告書（大西ら））を参照されたい。

〔我が国における体外診の不具合報告制度の確立：体外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〕

令和4年度分担研究報告書（古川ら）、令和4年度分担研究報告書（大西ら）において報告された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を踏まえ、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考えられた。体外診に関わる医療安全システムの構築は医療機器に関わるそれと類似している、つまり、医療機器による医療事故情報の報告に通ずると考えられ、不具合報告として、体外診の安全性に関わる情報を蓄積・分析することにより、体外診の安全性向上に活用することが重要と考えられた。

以上を踏まえ、令和5年度では、我が国における体外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、基本的には、現在の医療機器の不具合報告制度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り、体外診の報告手順（デシジョンツリー）についても、軽微な文言の修正のみで、医療機器のそれに応用することで対応可能と考えられた。

また様式「医療機器不具合・感染症症例報告書」については、分類を医療機器のものから体外診の分類に修正すること、および「不具合による健康被害のおそれ」の報告を促すよう「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「医療機器に係る不具合の発生率変化調査報告書」、様式「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「医療機器品目指定定期報告書」、および様式「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、そのまま体外診の不具合報告様式に応用できると判断された。

以上、体外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準用することが可能であると考えられた。

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た。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とされた。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。これらに関しては、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、別会議体における継続的な検討が妥当であるとの認識で一致した。

以上の詳細に関しては、大西 宏明らの令和 5 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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～」(以下、令和 5 年度分担研究報告書(大西ら))を参照されたい。

〔体外診の安全性に関わる最近の事例の検討〕

上記の議論と並行して、研究班内で、体外診の安全性に関わる最近の事例に関して、適宜、情報共有・議論が行われた。令和 4 年度においては、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外診の自主回収事例などが共有・議論された。ともに、体外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。

当該体外診を使用しているユーザー(その検査結果を利用している医師を含む)にすぐに知らされるべき不具合情報は、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である。近年の臨床検査、そして、それを支える体外診の高度化・その結果の重大性を考えると、上記のような案件は今後も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。

2. 医薬関係者からの不具合報告

報告者別の報告義務では、前述の通り、アメリカ・カナダにおいては、医療機関等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。

体外診の不具合報告体制の確立に向けた議論では、まず、体外診製造販売業者からの報告手順、報告様式を検討した(上記)が、不具合報告に関しては、体外診の使用者である医薬関係者(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た。

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、体外診に関し

ては、この制度は有効に活用されていないと考えられる。

本研究班においては、前述のとおり体外診の不具合（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考えられたことから、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。

医薬関係者からの不具合報告様式について、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、体外診に関する情報を上位にする方が報告は容易であるとの意見が出され、それを反映する報告書案が作成されたが、基本的には、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。そして、医療機関からの仮様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書（案）」を作成した。

以上の詳細に関しては、大西 宏明らの令和 6 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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を中心に～」(以下、令和 6 年度分担研究報告書(大西ら))を参照されたい。

上記の通り、現在、「医療機器安全性情報報告書」の報告は主に PMDA の報告受付サイトを通じたオンライン報告として行うことになっている。現時点で、本オンライン報告の運用について大きな不都合は見られないことから、医療機関からの様式「体外診断用医薬品安全性情報報告書」についても、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。その際、以上の報告受付サイトから体外診の報告が可能であることが明確になるように、ホームページや周知文書の修正が必要とされた。

なお、「医療機器安全性情報報告書」が紙での報告も受け付けられていることから、「体外診断用医薬品安全性情報報告書」においても紙での報告を可能とすることが妥当と考えられた。

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、登録衛生検査所に加え、医療機関においても、検体検査の精度の確保のための基準が示された。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考えられた。

3. 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

[添付文書の記載要領の問題点の洗い出し]

上記の通り、体外診の添付文書記載要領通知は、平成 17 年（2005 年）以降、軽微な

更新は行われたものの、実質的には約 20 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、体外診に関しても、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、的確な体外診の添付文書とするための検討に着手する必要性があった。

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、令和 4 年度の本研究においては、国内において実際に製造販売されている複数の体外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した。また、体外診の製造販売業者（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。「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が、その詳細に関しては、森 由紀枝らの令和 4 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 分担研究報告書「臨薬協から見た既存添付文書の問題点」（以下、令和 4 年度分担研究報告書（森ら））を参照されたい。これらの問題点に PMDA からの意見聴取も加え、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、令和 4 年度総括研究報告書（矢富ら）の資料としてまとめられている。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、古川 泰司らの令和 5 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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」（以下、令和 5 年度分担研究報告書（古川ら））を参照されたい。

〔体外診の添付文書記載要領を作成する際の指針：アンケート調査を踏まえた本研究班での取りまとめ〕

上記の通り、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、令和 6 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

体外診の使用者である関連 2 団体（日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会）に対して、アンケート調査を実施した。本調査の具体的内容、実施手順に関しては、古川 泰司らの令和 6 年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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」（以下、令和 6 年度分担研究報告書（古川ら））の添付資料に詳記している。

アンケート調査の骨子は以下の通りである。

〔項目の整理及び注意事項関連項目について〕

現行の添付文書における課題として、医薬品・医療機器の添付文書との整合性が取られておらず、また、ひとつの項目に注意事項と注意事項以外とが混在している点が挙げられるが、本研究班において、医薬品・医療機器の添付文書の項目を参考にしつつ、体外診の特性を踏まえ、項目を整理した。また、添付文書の注意事項の内容についても、議論の上、整理案を示した。

提案した改訂版に対する回答は概ね肯定的であった。一方、記載の順序や廃止について使用者の資質・資格が広範であることを考慮すべきとの意見がみられ、一定の配慮が必要と考えられた。本研究班の基本的合意として、安全対策の在り方に医療機器の運用を参考とすることがあるが、対象とする医療従事者が医療機器より体外診ではより広範囲にわたっている可能性がある点、注目すべきと考えられた。

〔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た。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、アンケートの中で問うた結果の解釈として、研究班内で合意した内容は以下のとおりである。

- ・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ある。
- ・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。

現行の添付文書の記載内容において、「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、研究

班の当初から課題として挙げられていたことを踏まえると、上記医師、技師のいずれかでハイライトされた事項については、各項目の内容を再検討した上で、製造販売業者における検討だけではなく、行政による確認を経た内容を情報提供すべきであると考えられた。ただし、添付文書の記載内容の変更に際しては、安全性情報等の提供という観点において適切な時期に対応がなされる必要がある。ゆえに行政の確認という追加手続きが発生する場合、使用者が適切な時期に安全性情報等を入手するために、行政においては変更に係る手続きに関して柔軟に対応できるような体制構築を検討すべきである。

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料を作成することで、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料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される。

〔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（いわゆる「当たり前事項」）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、研究班内で議論した。「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、記載を行わないこととして整理した結果に関して、アンケートで問うた。記載の中止を提案した 17 項目に対して、16 項目では 80%以上の回答が賛成とした。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。上記の通り、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。

〔アンケートのまとめ〕

以上、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が、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。一方、今回の整理項目に含まれていない、

臨床検査標準コード(JLAC)、取り扱い中止に関する情報について要望が多かったことを付記する。以上、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った詳細については、令和6年度分担研究報告書(古川ら)を参照されたい。

[臨床的意義との関連の議論]

本研究では、並行して、臨床的意義を中心に、実際の(電子ファイルとして公表されている)体外診添付文書を元に、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。

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、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ことが重要である。

4. 臨床検査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、同協議会の理事会において、計3回にわたり、資料を用い、その時点での本研究の進行状況を説明し、本研究に対する協力を依頼し、承諾を得た。以下の通りである。

1) 2023 年 10 月 24 日：2023 年度第 2 回理事会

「PMDA メディナビを利用した臨床検査に関わる安全情報管理運用について」

2) 2024 年 2 月 29 日：2023 年度第 3 回理事会：

令和 5 年度厚労省矢富班「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」
体外診の不具合報告制度および添付文書改訂（特に前者）についての途中経過報告 &
意見収集

3) 2024 年 10 月 23 日：2024 年度第 2 回理事会

検査医学会からの連絡事項：「R4 年度厚労科研「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」の進捗について

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外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、これが体外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、体外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、体外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、体外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、体外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。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、本研究班の大きな成果と考えられる。

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・関与は貴重であり、これは体外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。

D. 結論と今後の展望

診療における臨床検査の重大性は論を俟たず、臨床検査の正確な結果が速やかに臨床側に伝わることはきわめて重要である。これが的確になされない場合、患者の生命にも関わり、安全性に関わる重大事態になりうることは論を俟たない。

体外診は、疾患の治療の目的で使われたり、身体に直接使われたりする医薬品・医療機器とは異なる特性を有しており、体外診の特性を考慮した安全対策が必要であることが、本研究においても明確に示された。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、体外診の安全性に関わる情報を蓄積・分析し、体外診の安全性向上に活用すべきと考えられ、本研究において、その体制整備に関する提案ができたことは意義深い。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く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、本研究での提案を基礎にその拡充が望まれるところである。

また、体外診の添付文書は、薬機法で規定された体外診を適切に使用・活用するための最も基本となる文書であるが、この記載要領の内容に関しても、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踏まえた上で、提案できたことは意義深いと考えられる。一方、今回整理された添付文書項目に含まれていない、臨床検査標準コード(JLAC)、取り扱い中止に関する情報について、使用現場から情報提供の要望が大きい事が明らかとなり、添付文書以外の情報収集手段の整備が望まれる。

以上、今後予定されている薬機法の改正に合わせ、今回の検討結果が活用されることが期待される。また、大きな流れとして、体外診は、現状、法律上は医薬品に位置づけられているものでありつつも、体外診の特性は、明らかに、疾患の治療の目的で使われたり、身体に直接使われたりする医薬品のそれと異なるものであり、本研究においても、そのような特性を考慮した規制・運用の必要性が明らかになったと考えられる。さらには、がんゲノムプロファイリング検査など体外診と同様の目的で用いられている一部の検査項目がプログラム医療機器としての規制下で運用せざるを得ない現状に関しても、今後、解決すべき課題と考えられた。

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