

2018年7月5日

厚生労働省 医薬・生活衛生局長 宮本 真司 殿

厚生労働省 大臣官房審議官(医薬担当) 森 和彦 殿

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課長 中井 清人 殿



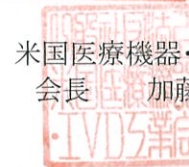
一般社団法人



日本臨床検査薬協会(JACRI)
会長 小野 徳哉



一般社団法人



米国医療機器・IVD 工業会(AMDD)
会長 加藤 幸輔



欧州ビジネス協会



(EBC) 医療機器・IVD 委員会
委員長 森 秀顕



医薬品医療機器法改正に対する IVD 業界からの要望

【はじめに】

体外診断用医薬品は、患者さんから採取された検体を測定して検査結果を得るために用いられ、得られた検査結果は疾病の診断のみならず、予防、治療の選択、予後の経過観察などさまざまな医療行為において重要な情報を提供しています。このため、正しい検査結果を提供するための製造や品質管理のための体制強化や正しい使用方法・検査結果の解釈等の情報提供を速やかに行う仕組みの確保など、より適正な体外診断用医薬品を製造販売するための更なる体制強化が重要です。また、検査技術の発展により、多項目にわたり共通試薬を用いるシーケンシング検査薬のように、検査薬のみでは臨床的有用性を示すことが出来ず、臨床的有用性を示すためには対象疾患に基づくデータベースや解析アルゴリズム等を必要とする体外診断用医薬品も開発されるなど更に幅広い用途が見込まれます。

このように、適正な体外診断用医薬品を製造販売するためのガバナンスの強化や業界を取り巻く環境の変化に対応していく必要があることから、より体外診断用医薬品にふさわしい規制となるよう医薬品医療機器法について以下の要望をいたします。

【改正要望】

1. 体外診断用医薬品の定義の見直し

法第2条第14項に記載の「体外診断用医薬品」の定義を見直し、必ずしも疾病の診断目的に使用されない検査試薬(研究用試薬を除く)についても「体外診断用医薬品」の定義に含まれるようにしていただきたい。

【現在の問題点】

現行法第2条第14項において、体外診断用医薬品は以下のように定義されているが、現状の体外診断用医薬品の使用目的や範囲と一致していない。

『この法律で「体外診断用医薬品」とは、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をいう。』

一方、体外診断用医薬品の範囲は、昭和60年6月29日付け薬発第662号通知で定められているが、ここには疾病診断以外の目的(例;血液型の判定、妊娠の有無の診断)も記載されている。また、医療技術の進展に伴い、コンパニオン診断薬やTDMなど疾病の診断用途ではなく治療薬の選択や用量調整等治療方針の選択に用いる医療情報の提供を目的とした体外診断用医薬品や予後・リスク評価を目的とした体外診断用医薬品も存在している。

【要望事項】

体外診断用医薬品の現状使用目的を踏まえ、『専ら疾病の診断に使用されることが目的』という体外診断用医薬品の定義を現在の医療環境に合わせた内容に見直しをお願いしたい。

例えば、以下のような変更案が考えられるが、薬発第662号通知及び諸外国の定義等を参考に今後議論していきたい。

『この法律で「体外診断用医薬品」とは、疾病の診断、治療方法の判断若しくは予防に使用される、または医療情報を提供す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をいう。』

<参考>

昭和60年6月29日付け薬発第662号厚生省薬務局長通知に示されている「体外診断用医薬品」の目的は以下の通り。

- (ア) 各種生体機能(各種器官の機能、免疫能、血液凝固能等)の程度の判断。
- (イ) 罹患の有無、疾患の部位又は疾患の進行の程度の診断
- (ウ) 治療の方法又は治療の効果の程度の診断
- (エ) 妊娠の有無の診断
- (オ) 血液型又は細胞型の診断

医療機器規制国際整合化会議(GHTF:Global Harmonization Task Force)、米国FDA、EUの体外診断用医療機器規制(IVDR)におけるIVDの使用用途は、おおむね以下の通りである

- GHTF (IVD medical device)
 - 診断、診断補助、
 - スクリーニング、
 - モニタリング、

- 傾向・素因 (predisposition)、
 - 予後診断、予測、
 - 生理学的状態の判定
- FDA (In Vitro Diagnostic Products (21CFR 809.3)²
 - 疾病の診断
 - 容態の判断、
 - 治療の判断、
 - 緩和、
 - 処置、
 - 予防のようなその他の状態の判断
- EU IVDR Article 2 Definition³, 'in vitro diagnostic medical device'³
 - 生理学的又は病理学的プロセス又は状態
 - 先天性の身体的又は精神的障害
 - 医学的症状又は疾患の素因
 - 被移植者の安全性及び適合性の判定
 - 治療効果又は反応の予測
 - 治療手段の判断又はモニタリング

reference

1. GHTF/SG1/N071:2012 Title: Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device' より引用、改正法対応チームで和訳
2. 21CFR PART 809 -- IN VITRO DIAGNOSTIC PRODUCTS FOR HUMAN USE より引用、改正法対応チームで和訳
3. Regulation (EU) 2017/746 of the European parliament and of the council of 5 April 2017, on in vitro diagnostic medical device and repealing Directive 98/79/EC Commission Decision, 2010/227/EU, Article 2 より引用、改正法対応チームで和訳

2. 業態(製造販売業、製造業、販売業)の許可要件、管理者の資格要件等の見直し

製造販売業の医療機器等総括製造販売責任者、製造業の製造管理者、販売業の管理者について、ガバナンス強化の観点から、適切な管理責任者を任命できるよう資格要件等の見直しをしていただきたい。

○ 体外診断用医薬品製造販売業の医療機器等総括製造販売責任者の基準の見直し

【現状と課題】

近年、医薬品の製造販売業者において医薬品医療機器法違反等による行政処分が発生しており、その背景には、企業における法令遵守のガバナンスに課題があると示唆されています。

体外診断用医薬品においても製造販売業の責任者である医療機器等総括製造販売責任者(以下、総責)によるガバナンス強化に取り組むために、総責としての責務を全うするためにどうあるべきかという観点から、基準の見直しが必要と考えます。

【要望事項】

体外診断用医薬品製造販売業の総責の基準を薬剤師に限定せず、法第 23 条の2の 14 第1項の改正、並びに、以下のいずれかに該当する者を法第 23 条の2の 14 第1項にある厚生労働省令により定めていただくことを要望いたします。

<法第 23 条の2の 14 第1項の改正要望>

(現行)

医療機器又は体外診断用医薬品の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理並びに製造販売後安全管理を行わせるために、医療機器の製造販売業者にあつては厚生労働省令で定める基準に該当する者を、体外診断用医薬品の製造販売業者にあつては薬剤師を、それぞれ置かなければならない。ただし、その製造管理及び品質管理並びに製造販売後安全管理に関し薬剤師を必要としないものとして厚生労働省令で定める体外診断用医薬品についてのみその製造販売をする場合においては、厚生労働省令で定めるところにより、薬剤師以外の技術者をもつてこれに代えることができる。

(改正案)

医療機器又は体外診断用医薬品の製造販売業者は、厚生労働省令で定めるところにより、医療機器又は体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理並びに製造販売後安全管理を行わせるために、厚生労働省令で定める基準に該当する者を、それぞれ置かなければならない。

<厚生労働省令(施行規則第 114 条の 49)の改正要望>

(第3項新設)

体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理並びに製造販売後安全管理を行う者に係る法第 23 条の2の 14 第1項の厚生労働省令で定める基準は、次の各号のいずれかに該当する者であることとする。

- 一 薬剤師
- 二 医師、歯科医師、獣医師、臨床検査技師
- 三 大学等で臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学に関する専門課程を修了した者
- 四 旧制中学若しくは高校又はこれと同等以上の学校で、臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学に関する専門課程を修了した後、体外診断用医薬品の品質管理又は製造販売後安全管理に関する業務に三年以上従事した者

【要望の背景】

現行の法の下では、体外診断用医薬品製造販売業の総責には、薬剤師を置くことが求められており、厚生労働省令において薬剤師を置くことを必要としないと定められた体外診断用医薬品については薬剤師以外の技術者を置くことが認められていますが、実質上薬剤師以外の技術者が認められた体外診断用医薬品はありません。そのため、企業において上位の適切な職位に有資格者がいない場合には、より下位の職位の者を総責に任命する必要があります。しかしながら、総責がその責務を円滑かつ適切に行うためには、製造販売業の他の責任者との関連において、会社組織における地位と矛盾を生じないことが望まれます。そこで、適切な総責を設置した製造販売業の管理体制を構築し、ガバナンスの強化を可能とするために、総責の基準を見直ししていただくことを要望いたします。

具体的には、体外診断用医薬品製造販売業者の総責においては、体外診断用医薬品の品質並びに性能及び市場出荷後の安全性の確保のために、原材料の調達から製品の市場へのお荷に至る業務プロセスや、製品の特性等を理解する素養が重要であり、そのために体外診断用医薬品の基礎である臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学、薬学の知識を得ていることが重要と考えます。したがって、薬剤師のほか、大学等における教育あるいは実地での業務経験を通してこれらの知識を得た者も、体外診断用医薬品製造販売業者の総責にふさわしく、その役割と責任を果たせる者であると考えます。

また薬剤師を取り巻く環境を見渡すと、薬剤師の資格を取得した者は企業よりも調剤薬局等への就職を指向しており、また今後は在宅医療及び地域包括ケアシステムなどの活躍の場の拡大が期待されます。一方で、企業に就職した薬剤師は、その者の希望に関係なく薬剤師の資格を必要とされる総責に就くことがあることも現状です。他方では、企業等で活躍する人材の育成を目的とした4年制の薬学部を卒業した者や、大学等で体外診断用医薬品の基礎となる専門の課程を修了した者は、企業での活躍の機会が制限されています。

製造販売業者における法令遵守のガバナンス強化に加え、薬剤師及び薬剤師以外の企業従業員の活躍機会創出の観点も鑑み、また企業においては適切な職位の者を総責に任命することを可能にするため、基準の見直しを要望するものです。

○ 体外診断用医薬品製造業の製造管理者の資格要件の見直し

【現状と課題】

製造販売業者と同様に、近年、医薬品の製造業者において医薬品医療機器法違反等による行政処分が発生しており、その背景には、企業における法令遵守のガバナンスに課題があると示唆されています。

体外診断用医薬品においても製造業の責任者である製造管理者によるガバナンス強化に取り組むために、製造管理者としての責務を全うするためにどうあるべきかという観点から、規定の見直しが必要と考えます。

【要望事項】

体外診断用医薬品製造業の製造管理者の資格要件を薬剤師のみに限定せず、法第 23 条の 2 の 14 第 5 項の改正、並びに、以下のいずれかに該当する者を法第 23 条の 2 の 14 第 5 項にある厚生労働省令により定めていただくことを要望いたします。

<法第 23 条の 2 の 14 第 5 項の改正要望>

(現行)

体外診断用医薬品の製造業者は、自ら薬剤師であつてその製造を実地に管理する場合のほか、その製造を実地に管理させるために、製造所ごとに、薬剤師を置かなければならない。ただし、その製造の管理について薬剤師を必要としない体外診断用医薬品については、厚生労働省令で定めるところにより、薬剤師以外の技術者をもつてこれに代えることができる。

(改正内容)

体外診断用医薬品の製造業者は、厚生労働省令で定めるところにより、体外診断用医薬品の製造を実地に管理させるために、製造所ごとに製造管理者を置かなければならない。

<厚生労働省令(施行規則第 114 条の 54)の改正要望>

(第 114 条の 54 新設)

(体外診断用医薬品製造管理者の資格)

体外診断用医薬品の製造業者は、法第 23 条の2の 14 第5項の規定により、次の各号のいずれかに該当する製造管理者を、製造所ごとに置かなければならない。

- 一 薬剤師
- 二 医師、歯科医師、獣医師、臨床検査技師
- 三 大学等で臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学に関する専門課程を修了した者
- 四 旧制中学若しくは高校又はこれと同等以上の学校で、臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学に関する専門課程を修了した後、体外診断用医薬品の製造に関する業務に三年以上従事した者

(以下、各条繰り下げ)

【要望の背景】

体外診断用医薬品の製造業の製造管理者についても、製造販売業の総責の場合と同様に、ガバナンス強化の観点から資格要件の見直しについて要望いたします。

体外診断用医薬品の製造においては、品質及び性能が確立された体外診断用医薬品の安定した供給を確保するために、生産工程及び製品の特性を理解する素養が重要であり、その製造管理者は体外診断用医薬品の基礎である臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学の知識を得ていることが重要と考えます。したがって、薬剤師のほか、大学等における教育あるいは実地での業務経験を通してこれらの知識を得た者も、製造管理者としてふさわしく、その役割と責任を果たせる者であると考えます。

更に、薬剤師の資格を取得した者は企業よりも調剤薬局等への就職を指向しており、また今後は在宅医療及び地域包括ケアシステムなどの活躍の場の拡大が期待されます。一方で、企業に就職した薬剤師は、その者の希望に関係なく薬剤師の資格を必要とされる製造業の製造管理者に任命されることがあることも現状です。他方では、企業等で活躍する人材の育成を目的とした4年制の薬学部を卒業した者や、大学等で体外診断用医薬品の製造の基礎となる専門の課程を修了した者は、企業での活躍の機会を制限されています。

製造業者における法令遵守のガバナンス強化に加え、薬剤師及び薬剤師以外の企業従業員の活躍機会創出の観点も鑑み、また企業においては適切な職位の者を製造管理者に任命することを可能にするため、資格要件の見直しを要望するものです。

○ 体外診断用医薬品卸売販売業(サンプル卸を含む)の管理者の資格要件の見直し

【現状と課題】

製造販売業者と同様に、近年、卸売販売業者において医薬品医療機器法違反等による行政処分が発生しており、その背景には、企業における法令遵守のガバナンスに課題があると示唆されています。したがって、卸売販売業の管理者によるガバナンス強化が課題であり、管理者としての責務を全うするためにどうあるべきかという観点から、規定の見直しが必要と考えます。

【要望事項】

体外診断用医薬品の卸売販売業の管理者の資格要件を薬剤師に限定せず、以下のいずれかに該当する者を法第 35 条第 2 項にある厚生労働省令(施行規則第 154 条)により定めていただくことを要望いたします。

(第 4 号新設)

- 一 医師、歯科医師、獣医師、臨床検査技師
- 二 大学等で臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学に関する専門課程を修了した者
- 三 旧制中学若しくは高校又はこれと同等以上の学校で、臨床検査学、化学、生物学、免疫学、生化学、微生物学又は薬学に関する専門課程を修了した後、体外診断用医薬品の製造に関する業務に三年以上従事した者

【要望の背景】

体外診断用医薬品の卸売販売業についても前記で要望している製造販売業の総責の基準及び製造業の製造管理者の資格要件と同様にさせていただきたいと考えます。

体外診断用医薬品の卸売販売業の管理者については、複数の店舗を兼務していることも多く、管理者が常駐していないため、管理者による実地管理の頻度が毎日ではない場合があります。体外診断用医薬品の特性に応じた知識がある者が管理者として認められれば、兼務の事例も減り、管理者による実地管理の頻度の向上が見込まれ、適切な管理が可能になると考えます。

また、体外診断用医薬品の卸売販売業では、患者に対する服薬指導を行うことは想定されないため、薬剤師以外にも体外診断用医薬品の特性に応じた知識がある者も、その役割と責任を果たせる者であると考えます。

卸売販売業者における法令遵守のガバナンス強化に加え、前記の体外診断用医薬品の製造業における製造管理者の資格要件の見直しの要望でも述べたように、薬剤師及び 4 年制の薬学部を卒業した学生や、大学等で体外診断用医薬品の製造の基礎となる専門の課程を修了した学生の活躍機会創出の観点も鑑み、薬剤師以外にも適切な能力を持つ者を卸売販売業の管理者に任命する資格要件の見直しを要望するものです。

3. QMS 適合性調査の合理化に関する要望

【要望】

QMS 適合性調査について、現行は「製品群」、「製造販売業者」及び「全ての登録製造所(滅菌及び保管を除く)」が同一の基準適合証を有する場合に、QMS 適合性調査が省略できます(法第 23 条の 2 の 5 第 7 項、第 23 条の 2 の 23 第 4 項)。この「製造販売業者」及び「全ての登録製造所」が同一であるという部分の見直しを検討していただきたく要望いたします。

【要望の背景】

平成 17 年の法改正において医療機器・体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の国際標準規格である ISO13485 の考え方を QMS 省令に導入し国際整合が推進され、さらに平成

26年の法改正において基準適合証の考え方が導入され調査の合理化が進められました。現在の QMS 適合性調査は「製品群」、「製造販売業者」及び「全ての登録製造所」が同一である場合において基準適合証を用いた QMS 適合性調査の省略ができます(法第 23 条の2の5第7項、第 23 条の3の 23 第4項)。

一方、実際の体外診断用医薬品の製造においては、安定供給のために市場導入時や製造所の移転時には複数の製造所を確保し供給安定後に一部製造所の削除を行うことがあります。また、会社の統合などにより一部製造所の削除を行うこともあります。

このような場合に、他の品目の製造販売承認申請を一部製造所を削除した後の組み合わせで行うには、既存の基準適合証にその組み合わせが含まれているにも関わらず全ての登録製造所が同一でないことから、改めて QMS 適合性調査を受けなければなりません。

QMS 適合性調査においては、製造販売業者及び個々の登録製造所の品質システム並びに「製造販売業者」による「全ての登録製造所」の管理状態が調査されます。一部製造所の削除があった場合も製造販売業者及び残存する個々の登録製造所の品質システムに変更はなく「製造販売業者」による残存する「全ての登録製造所」の管理にも影響はありません。

例えば、品目 a に係る登録製造所 A、B、C で基準適合証を有している製造販売業者が、同一製品群の品目 b を製造販売承認申請しようとする場合、品目 b に係る登録製造所が A、B の場合、A、B、C の製造所の品質システムが調査されているのであれば、当然、A、B の品質システムも確認されているので、品目 b の製造販売承認申請に係る QMS 適合性調査は不要であるということです。

また、国際的な QMS 調査の合理化を目的として医療機器単一調査プログラム(MDSAP)が進められており、海外においては MDSAP 認証書による QMS 調査省略が検討されています。同様の考え方により一層の効果的な利活用による製造所調査の省略についても検討していただきたい。

4. 電子媒体での添付文書の活用促進(医療機器と体外診断用医薬品)

体外診断用医薬品及び医療機器の添付文書は平成 26 年 11 月の改正法施行において電子媒体での提供の枠組みが法制化されましたが、その運用については規制のハードルが高く実態が伴っていません。「5 年目改正に向けた医療機器業界からの提言」にあるとおり、添付文書の電子媒体による提供は医療機関において多くのメリットがあり、最新の知見に基づく安全管理情報を速やかに医療機関に提供することが可能となることから、体外診断用医薬品の適正使用を促進することになると考えられます。下記の医療機器業界からの提言書にある条件①、②を満たしている場合には、購入先または譲渡先からの承諾を得なくとも電子媒体での添付文書提供が可能となるよう法改正を提案いたします。

5 年目改正に向けた医療機器業界からの提言

1. (イ) 電子媒体での添付文書の活用促進(医療機器と体外診断薬)

安全性にかかわる情報は、医療現場・医療従事者に対して、即時・適時・適切に情報提供を行わなければなりません。しかし、紙媒体による添付文書では、改訂が発生しても、印刷と流通の過程により最新のものが医療機関に届くまでに時間を要しています。医療従事者の方が、製品に紙媒体の添付文書が同梱されていなくても、いつでも最新の添付文書にアクセスできるようにすべきだと考えます。

電子的な文書は、検索機能が優れ必要な情報への迅速なアクセスが可能となること、また適宜、情報の改訂も容易にできることから、情報量が多く、改善改良が多い医療機器の添付文書には有効なツールです。最新情報の共有と管理のために、近年では医療機関から電子版添付文書の提供依頼が増加してきました。

そこで、法第 63 条の2第2項第2号(体外診断薬では法第 52 条第2項第2号)において、例えば下記のような条件の場合は、電子的に添付文書を提供するものとするような改正を提言いたします。

- ① 医療機関の求めに応じて紙版の添付文書を提供できる体制を整えていること
- ② 電子的提供が確実に担保されたことが確認できること

以上

別紙:補足資料

【QMS 適合性調査の合理化に関するその他の事例】

事例1

品目1の製造は設計を製販元のA社が行い、B社b1工場とC社c1工場に製造を委託している(識別記号別の商品により、B社に委託するか、C社に委託する)。品目1の基準適合証を有している場合、品目2又は品目3を新たに申請する場合にA, B, Cの品質システムは確認できていることから、品目2(品質システムA, B)又は品目3(品質システムA, C)は、適合性調査は不要としていただきたい。

品目	1		2		3	
説明	同一品目の商品(例えば識別記号違い品)をB社とC社に製造を委託		製販、設計が自社で、製造をB社に委託		製販、設計が自社で、製造をC社に委託	
	製造所等	QMS	製造所等	QMS	製造所等	QMS
製販	A社	A	A社	A	A社	A
設計	A社 a1 工場	A	A社 a1 工場	A	A社 a1 工場	A
充填1	B社 b1 工場	B	B社 b1 工場	B	C社 c1 工場	C
保管1	B社 b1 工場	B	B社 b1 工場	B	C社 c1 工場	C
充填2	C社 c1 工場	C	—	—	—	—
保管2	C社 c1 工場	C	—	—	—	—

事例2

品目4は、自社a2工場での製造が基本であるが、一部商品の製造をB社b1工場に委託している場合(例えば、汎用自動分析装置用試薬の特定機種向けの包装(識別記号)が特殊な容器である場合において、自社で当該容器の充填設備を持っていない場合、当該容器の充填設備を持つB社に当該識別記号の商品のみ製造を委託する等が考えられる)、この品目4の基準適合証を持つA社は自社a2工場のみで製造(品目5)又はB社のみで製造を委託(品目6)する品目を新たに申請する場合、適合性調査を省略できるようにしていただきたい。

品目	4		5		6	
説明	自社製造が基本で、一部の商品をB社に製造委託		自社a2工場での製造		B社に製造委託	
	製造所等	QMS	製造所等	QMS	製造所等	QMS
製販	A社	A	A社	A	A社	A
設計	A社 a1 工場	A	A社 a1 工場	A	A社 a1 工場	A
充填1	A社 a2 工場	A	A社 a2 工場	A	B社 b1 工場	B
保管1	A社 a2 工場	A	A社 a2 工場	A	B社 b1 工場	B
充填2	B社 b1 工場	B	—	—	—	—
保管2	B社 b1 工場	B	—	—	—	—

事例3

製造販売業者Aの自社製造所(a2及びa3)で、品目7の充填及び最終保管の製造工程をそれぞれ行う。つまり、同じ品目をa2工場でもa3工場でも製造できるようにしている場合、品目7の基準適合証を有していれば、a2工場のみで製造する品目8又はa3工場のみで製造する品目9を新たに申請する場合、適合性調査を省略できるようにしたい。

品目	7		8		9	
説明	自社2工場(a2工場、a3工場)で製造		自社a2工場で製造		自社a3工場で製造	
	製造所等	QMS	製造所等	QMS	製造所等	QMS
製販	A社	A	A社	A	A社	A
設計	A社 a1 工場	A	A社 a1 工場	A	A社 a1 工場	A
充填1	A社 a2 工場	A	A社 a2 工場	A	A社 a3 工場	A
保管1	A社 a2 工場	A	A社 a2 工場	A	A社 a3 工場	A
充填2	A社 a3 工場	A	—	—	—	—
保管2	A社 a3 工場	A	—	—	—	—