

# 一般用検査薬の拡大に関する 臨床検査薬業界の考え方

平成26年8月20日（水）

(一社)日本臨床検査薬協会

日本OTC医薬品協会

米国医療機器・IVD工業会 (AMDD)

欧州ビジネス協会 (EBC)

## 本日の内容

1. 一般用検査薬拡大の意義
2. OTC検査薬の将来像
3. 現状の課題
4. これからのOTC検査薬の考え方(検体)
5. これからのOTC検査薬の考え方(方法)
6. これからのOTC検査薬の考え方(性能)
7. まとめ

## 参考資料

1. OTC検査薬の現状
2. OTC検査薬に対する生活者の意識
3. 海外のOTC検査薬との比較
4. 海外のOTC検査薬(例)
5. 要望項目の分類
6. OTC検査薬の受容性調査(Web調査)
7. 臨薬協・OTC協会がOTC化を要望する検査項目(49項目)

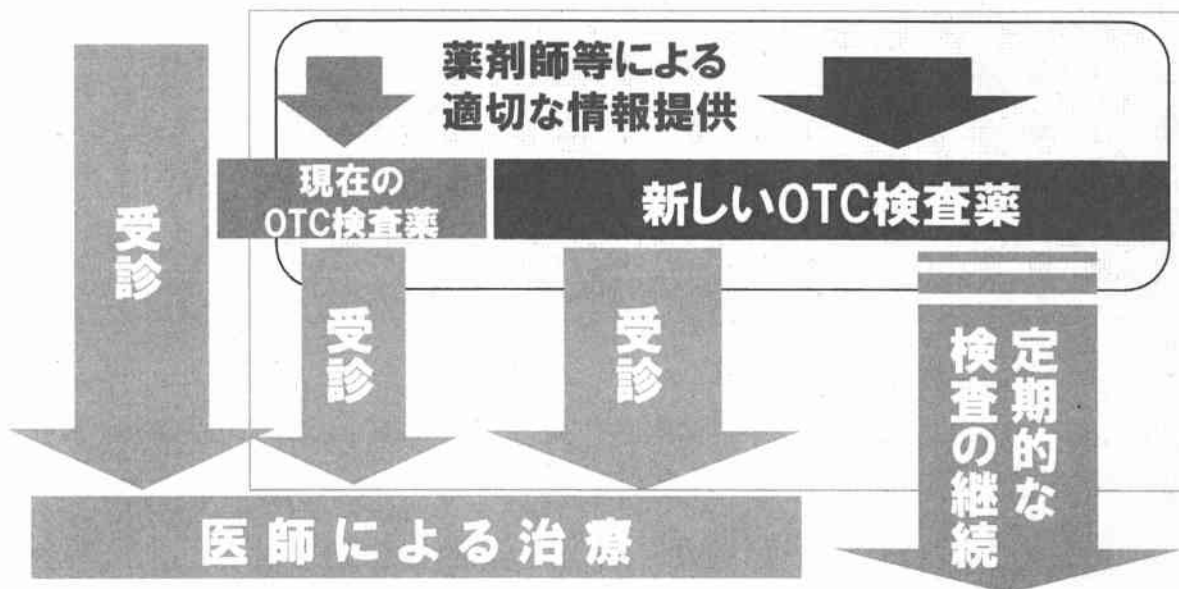
# 一般用検査薬拡大の意義

1. 国民の自分の健康状態を知る権利と機会の拡大が図れる。
  - ・特定健診を含め、健診の機会は年1回。人間ドックの活用には、多くの費用と時間の拘束がある。
  - ・体調不良を含め疾患の可能性がない限り、診療所、病院には行かない。
2. 疾病の早期対応、発症の予防、疾病の悪化防止などに貢献できると考えられる。
  - ・一般用(OTC)検査薬(以下、OTC検査薬)を活用し、自分自身の健康状態を把握できる。
  - ・健康と思われても、検査値の異常があれば、医療機関の受診を促すことができる。
3. 生活習慣病予備群等においても、生活習慣の改善努力の動機付けとしても活用できる。

3

# OTC検査薬の将来像

## 生活者



OTC検査薬の範囲拡大による未対応の一般生活者の減少と早期治療機会が拡大

4

## 現状の課題

1. 医療用の体外診断用医薬品は、添付文書、パッケージ記載事項での情報提供及び包装単位が一般使用者向けでなく、十分ではない。
2. 一般生活者のOTC検査薬で知りたいこと(コレステロール値、がん、中性脂肪、血糖値、インフルエンザなど)を満足できていない。
3. OTC検査薬の拡大のルールが確立されていないため、一般生活者が使用できるような検査薬の研究開発が行われていない。

5

## これからのOTC検査薬の考え方 (検体)

### 平成2年

- ①検体から得られる検査結果の臨床的意義が確立されていること
  - ②検査に必要な量が容易に採取できるなど使用者の負担が少ないこと
  - ③検査手順において特別な器具及び処理を必要としないこと
- ⇒これらの条件から、尿、糞便が検体として適当である

### 新たな考え方の提案

- ①検体から得られる検査結果の臨床的意義が確立されていること
  - ②検査に必要な量を採取する際、使用者への侵襲がないか、あっても負担が少ないこと
  - ③検体採取器具を用いる場合は安全かつ簡便に使用でき、煩雑な操作および処理によらず検体を得られること
- ⇒これらの条件から、尿、糞便、鼻汁、唾液、涙液など侵襲性のない検体、あるいは穿刺血、咽頭拭い液、口腔内擦過検体などの侵襲性が少ない検体が適当である

6

## これからのOTC検査薬の考え方（検体）

### 約20年前にくらべ

- 体外診断用医薬品で利用できる非侵襲の検体種が増加  
⇒鼻汁、唾液、涙液、など
- 技術の進歩により、例えば自己検査用血糖測定においては、  
・必要血液（穿刺血）量が、約2～5μL→約0.3～1.5μLと微量になり、痛みも大幅に軽減（低侵襲）。  
・穿刺器具は操作性に優れ、安全性にも配慮（針刺し事故防止）
- 穿刺血を用いて測定できる検査項目が増加
- 穿刺血以外にも、体外診断用医薬品で利用できる低侵襲の検体種が増加  
⇒咽頭拭い液、口腔内擦過検体など

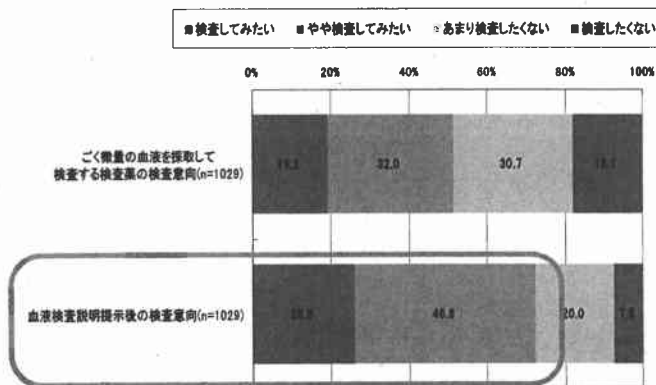
### 現在において

- 欧米では、低侵襲（含穿刺血）検体もOTC検査薬の検体として活用
- 自己血糖測定装置の普及により自己穿刺血の利用が増加
- 『検体測定室』の普及により自己採血も身近な存在になる可能性も

## これからのOTC検査薬の考え方（検体）

「血液」を用いる検査のメリット、「微量の血液」採取について具体的な説明をする前の検査意向は50%であったが、説明後は70%に増加した。

血液検査の検査意向の変化



### 提示説明文

血液を使う検査薬は、尿や便を使うよりも血糖値やコレステロール値などより多くの項目が正確に測れます。



例えば、血糖を測る検査薬の一例です

- ・海外でのご家庭で一時的に使われているキットです
- ・専用器具を使うので、痛みや汚染を覚悟することがほとんどありません
- ・必要な量にこそ正確性とご活用です

平成23年 薬業協 / OTC薬協 web調査 “一般用(OTC)検査薬に関する調査結果について” より

適切な情報提供により、一般生活者の理解は進むと考えられる。

## これからのOTC検査薬の考え方（方法）

平成2年

- ①検査手順が簡便であること
- ②判定に際して特別な器具機械を用いずに容易にできること
- ③短時間に情報が得られるものであること



新たな考え方の提案

- ①検査手順が簡便であること
- ②判定に際して使用者自身が簡便に操作できる機械器具を用いることができる
- ③短時間に情報が得られるものであること

9

## これからのOTC検査薬の考え方（性能）

平成2年

- ①適切な性能(感度、正確性、精密性)を有し、特に感度について、製品間の差による混乱が生じないように配慮することが必要である。
- ②定性ないしは半定量のもので、判定は2段階又は3段階程度とし、説明を統一することが適当と考えられる。



新たな考え方の提案

- ①適切な性能(感度、正確性、精密性)を有し、特に感度について、製品間の差による混乱が生じないように配慮し、説明を統一することが適当と考えられる。
- ②定性、半定量、定量により判定するものであって、測定機器を用いる場合には、測定機器側の製品間の差による混乱も生じないように配慮することが適当と考えられる。

10

## これからのOTC検査薬の考え方(方法・性能)

### 約20年前にくらべ

- イムノクロマト法の普及により、判定に際して特別な機械器具を用いない体外診断薬が増加  
⇒感染症検査、アレルギー検査など
- 医療現場におけるPOC(簡易迅速)検査の普及により、検査の専門家以外の医療従事者が使用しても、使用者の手技による誤差が少ないタイプの(OTC化に適した)体外診断用医薬品が増加
- 技術の進歩により、例えば自己検査用血糖測定においては、
  - ・操作性に優れ(誤操作防止機能)、精度管理対応
  - ・測定原理を酵素比色法から酵素電極法に変えることで、性能(感度、正確性、精密性)及び測定時間が大幅に向上
  - ・糖尿病患者への普及により、低価格(廉価)化が実現

11

## これからのOTC検査薬の考え方(方法・性能)

### 将来においては

- OTC検査薬の普及により、市場が活性化され、更なる技術の進歩が見込める。その結果、安全・安心なOTC検査薬を提供することができ、生活者の利便性も向上する。
  - ⇒適用検体種範囲拡大(侵襲検体→非侵襲検体)
  - ⇒検体採取方法改良・検体量の減量(低侵襲化)
  - ⇒測定時間の短縮化・操作性の向上(迅速簡便化)
- 検査結果が定量値であっても薬剤師等の関与、適切な情報提供により検査結果に対する理解が深まり、生活者の混乱は防止できる。さらに、判定方法等の基準を定めることにより、製品間差の混乱等も未然に防止できる。

12

## これからの課題と対応策

### ●情報提供の充実

- ・各検査項目ごとに添付文書記載要領(ガイドライン)を作成する。
- ・販売店向け情報提供資料を作成し、併用する医療機器の操作方法、検体の採取方法、測定結果判定基準についての取扱説明書等を作成し、適正使用を確保する。
- ・製造販売業者は消費者相談窓口を設置し、相談応需の体制を充実させる。

### ●穿刺針等の廃棄

- ・自宅で自己採血を伴った場合、穿刺針等を安全に廃棄できる仕組みを構築する。

13

## まとめ

- 平成2年「セルフケア領域における検査薬に関する検討会第一次報告書」に示された、「セルフケア領域への導入に際しての基本的考え方」を基に、現在の科学水準、一般生活者や医療を取り巻く環境を考慮した「新たなOTC検査薬の基本的考え方」を提案する。
- 規制改革会議に要望した項目については「新たなOTC検査薬の基本的考え方」を基に、それぞれの検査項目に応じた審査をしていただくことを要望する。

14

## OTC検査薬の現状

平成2, 3年の検討会でOTC化された検査項目

- 尿糖検査薬
  - 尿蛋白検査薬
- 2011年度売上高: 約3.4億円



- 妊娠検査薬
- 2011年度売上高: 約31億円



15

## OTC検査薬に対する生活者の意識

- 自宅で自らの健康状態をOTC検査薬で検査したいという意向は、80%以上であった。
- OTC検査薬の使用後に相談が必要と感じた場合の対処方法は、「医師に相談したい」が80%以上であった。
- 生活習慣病に関連する検査で相談が必要と感じた場合の対処は、「病院に行く」、「食事・運動など生活改善を行う」が高かった。
- OTC検査薬を使用して知りたいことは、「コレステロールや中性脂肪が高いかどうか」、「糖尿病(血糖値が高いかどうか)」、「動脈硬化」などの生活習慣病や「がん」、「肝機能」、「インフルエンザの感染」について知りたい意向が高かった。



海外のOTC検査薬との比較

	日本	米国	イギリス	ドイツ	フランス
検体	尿	尿 穿刺血 糞便 唾液 精液 呼気	尿 穿刺血	尿 穿刺血	尿 穿刺血
医療機器	(クロマトリ ーダーのみ 使用可)	使用可	使用可	使用可	使用可
方法	定性	定性 定量	定性 定量	定性 定量	定性 定量

17

海外のOTC検査薬(例)



測定項目：  
総コレステロール、HDL、トリグリセライド

検体：穿刺血10 $\mu$ L 測定時間：45秒



測定項目：HIV-1、HIV-2

検体：口腔内擦過物 測定時間：20分

18

海外のOTC検査薬(例)



測定項目:血糖

検体:穿刺血0.6 $\mu$ L 測定時間:5秒



測定項目:白血球、亜硝酸塩

検体:尿 測定時間:2分

海外のOTC検査薬(例)



測定項目:排卵検査

検体:唾液



測定項目:  
便潜血

検体:糞便 測定時間:5分

要望項目の分類

セルフケア領域への導入に際しての基本的考え方を基に、  
①検体、②方法、③性能に着目し、OTC化を要望した49項目を分類した

グループ1 ①非侵襲、②機器不要、③定性・半定量

検査項目	一般的名称	検体 非侵襲:○ 低侵襲:△	測定機器の 使用 否:○ 要:△	判定方法 定性・半定量:○ 定量:△
尿試験	潜血	潜血キット	○	○
	pH	pHキット	○	○
	食塩	食塩キット	○	○
	ケトン体	ケトン体キット	○	○
	亜硝酸塩	亜硝酸塩キット	○	○
	ビリルビン	ビリルビン	○	○
	ウロビリノーゲン	ウロビリノーゲン	○	○
	白血球	白血球キット	○	○
	比重	比重キット	○	○
アルブミン(微量アルブミンを含む)	アルブミンキット	○	○	○
便潜血	便潜血キット	○	○	○
	ヘモグロビンキット	○	○	○
	ヘモグロビン・トランスフェリンキット	○	○	○
黄体形成ホルモン(LH)	黄体形成ホルモンキット	○	○	○
	自己検査用黄体形成ホルモンキット	○	○	○
A型インフルエンザウイルス抗原	インフルエンザウイルスキット	○	○	○
B型インフルエンザウイルス抗原				
ヘリコバクターピロリ抗原	ヘリコバクターピロリ抗原キット	○	○	○

21

要望項目の分類

グループ2 ①低侵襲、②機器不要、③定性・半定量

検査項目	一般的名称	検体 非侵襲:○ 低侵襲:△	測定機器の 使用 否:○ 要:△	判定方法 定性・半定量:○ 定量:△
アデノウイルス	アデノウイルスキット	△	○	○
アレルギー特異IgE	免疫グロブリンE単一試験・複数結果用の多種抗原キット	△	○	○

グループ3 ①非・低侵襲、②機器要、③定性・半定量・定量

検査項目	一般的名称	検体 非侵襲:○ 低侵襲:△	測定機器の 使用 否:○ 要:△	判定方法 定性・半定量:○ 定量:△
エストロン-3-グルクロニド(E3G)	自己検査用エストロン-3-グルクロニドキット	○	△	○
尿酸	尿酸キット	○	△	△
クラミジア抗原	クラミジア抗原キット	△	△	○
淋菌抗原	淋菌抗原キット	△	△	○

要望項目の分類

グループ4 ①低侵襲、②機器要、③定量

検査項目	一般的名称	検体 非侵襲:○ 低侵襲:△	測定機器の 使用 否:○ 要:△	判定方法 定性・半定量:○ 定量:△
グルコース(GLU)	自己検査用グルコースキット	△	△	△
	血液検査用グルコースキット			
グリコヘモグロビンA1c	グリコヘモグロビンA1cキット	△	△	△

検査項目	一般的名称	検体 非侵襲:○ 低侵襲:△	測定機器の 使用 否:○ 要:△	判定方法 定性・半定量:○ 定量:△
コレステロール(T-CHO)	コレステロール	△	△	△
HDL-コレステロール(HDL-C)	HDL コレステロール	△	△	△
LDL-コレステロール(LDL-C)	LDL コレステロール	△	△	△
トリグリセリド(TG)	トリグリセリドキット	△	△	△
C反応性蛋白(CRP)	C反応性蛋白キット	△	△	△
前立腺特異抗原(PSA)	前立腺特異抗原キット	△	△	△
GOT(AST)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼキット	△	△	△
GPT(ALT)	アラニンアミノトランスフェラーゼキット	△	△	△
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)	血液検査用γ-グルタミルトランスペプチダーゼキット	△	△	△
インスリン	インスリンキット	△	△	△
総IgE	免疫グロブリンEキット	△	△	△
クレアチニン	血液検査用クレアチニンキット	△	△	△
尿酸窒素	血液検査用尿酸窒素キット	△	△	△
乳酸脱水素酵素(LDH)	乳酸脱水素酵素キット	△	△	△
ビリルビン(総ビリルビン)	血液検査用ビリルビンキット	△	△	△
総蛋白(TP)	血液検査用総蛋白キット	△	△	△
カルシウム	血液検査用カルシウムキット	△	△	△
マグネシウム	血液検査用マグネシウムキット	△	△	△
無機リン	血液検査用リン/無機リンキット	△	△	△
鉄	鉄キット	△	△	△
クレアチンキナーゼ(CPK,CK)	クレアチンキナーゼキット	△	△	△
白血球	白血球数セット	△	△	△
赤血球	赤血球数セット	△	△	△

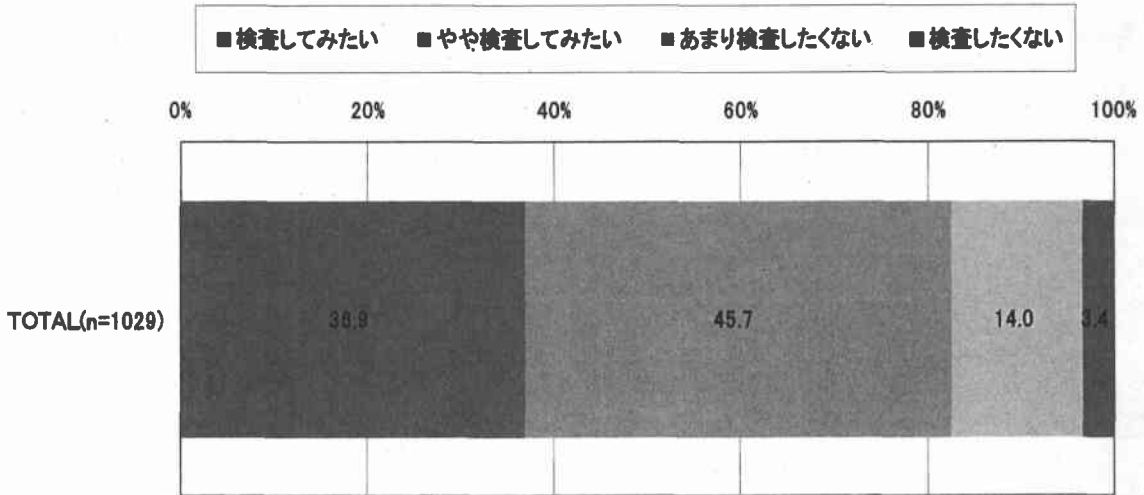
23

OTC検査薬の受容性調査(Web調査)

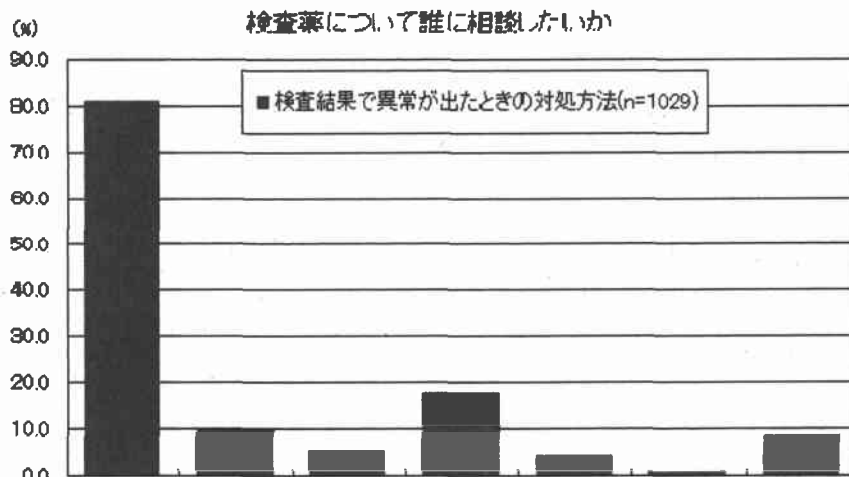
調査手法	Web調査
調査地域	全国(東北地方や関東地方の一部地域は除外)
対象者条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20～69歳男女</li> <li>・自分の健康が気になる人</li> <li>・この1年間自分の病気で通院していない人</li> </ul>
標本サイズ	(有効回収数ベース) ・スクリーニング:10,354s(母集団構成比に準拠して回収) ・本調査:1029s
調査時期	2011年6月17日～6月30日
調査実施機関	株式会社インテージ

OTC検査薬の受容性調査(Web調査)

自宅でできる健康状態の検査意向



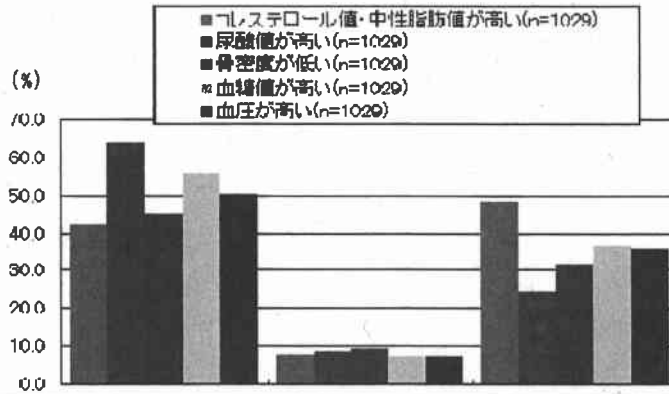
OTC検査薬の受容性調査(Web調査)



	病院の医師	薬局・ドラッグストアの薬剤師など	検査薬の製造メーカー	家族	友人	その他	誰にも相談しない
検査結果で異常が出たときの対処方法(n=1029)	81.0	9.8	4.9	17.7	4.1	0.6	8.4

OTC検査薬の受容性調査(Web調査)

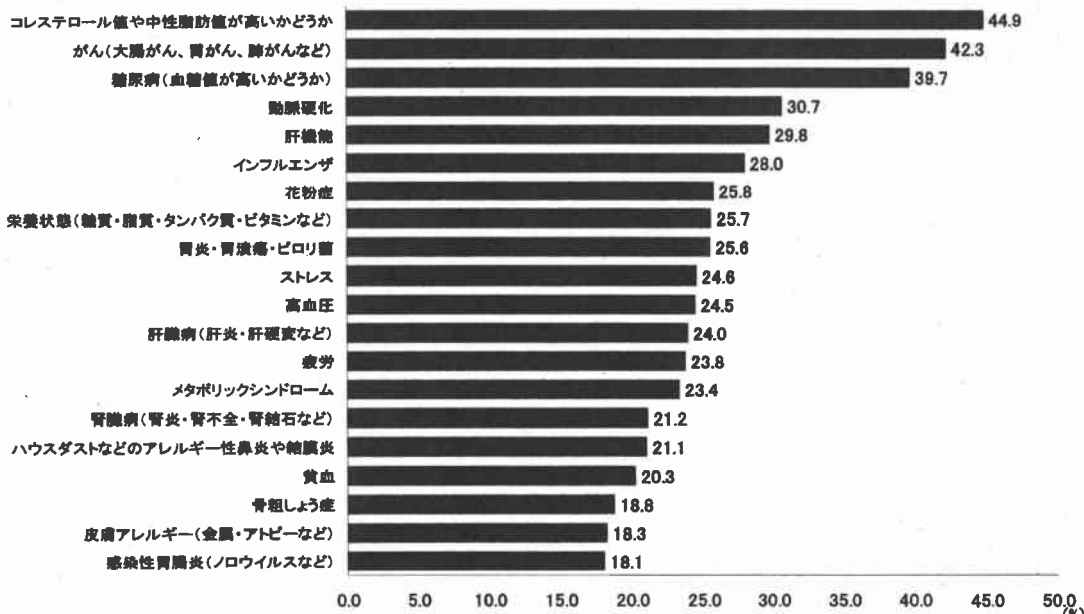
検査薬を使ってなんらかの異常が見つかった場合の  
対処意向



	病院に行く	薬局・ドラッグストアの薬剤師に相談する	食事・運動など生活改善を行なう
コレステロール値・中性脂肪値が高い (n=1029)	42.3	1.1	48.4
尿酸値が高い (n=1029)	53.8	8.6	24.2
骨密度が低い (n=1029)	45.1	9.2	31.5
血糖値が高い (n=1029)	55.7	7.5	27.0
血圧が高い (n=1029)	50.4	7.0	30.2

OTC検査薬の受容性調査(Web調査)

検査薬を使って知りたいこと(n=1029)



**臨薬協・OTC薬協がOTC化を要望する検査項目(49項目)**

1. 生活習慣病に関連する検査

用途	検査項目	一般的名称	クラス分類	検体	米国	英国
血糖	グルコース	自己検査用グルコースキット	Ⅲ	血液	○	○
		血液検査用グルコースキット	Ⅰ	血液	×	—
	グリコヘモグロビンA1c	グリコヘモグロビンA1cキット	Ⅰ	血液	○	○
	アルブミン	アルブミンキット	Ⅱ	尿	○	○
	インスリン	インスリンキット	Ⅱ	血液	○	—
血中脂質	コレステロール	コレステロール	Ⅰ	血液	○	○
	HDL-コレステロール(T-CHO)	HDL コレステロール	Ⅰ	血液	○	○
	LDL-コレステロール(LDL-C)	LDL コレステロール	Ⅰ	血液	○	○
	トリグリセライド(TG)	トリグリセライドキット	Ⅰ	血液	○	○
	C反応蛋白(CRP)	C反応性蛋白キット	Ⅰ	血液・尿	×	○
血中尿酸	尿酸	尿酸キット	Ⅱ	血液・尿	×	○(尿)

**臨薬協・OTC薬協がOTC化を要望する検査項目(49項目)**

2. 健康状態を知るための検査

用途	検査項目	一般的名称	クラス分類	検体	米国	英国
癌	便潜血	便潜血キット	Ⅲ	糞便	○	○
	ヘモグロビンキット	ヘモグロビンキット	Ⅱ	糞便	×	—
	トランスフェリン	トランスフェリンキット	Ⅱ	糞便	×	—
	前立腺特異抗原(PSA)	前立腺特異抗原キット	Ⅲ	血液	×	○
尿検査	潜血	潜血キット	Ⅱ	尿	○	○
	pH	pHキット	Ⅱ	尿	○	○
	食塩	食塩キット	Ⅱ	尿	○	—
	ケトン体	ケトン体キット	Ⅱ	尿	○	○
	亜硝酸塩	亜硝酸塩キット	Ⅱ	尿	○	○
	ビリルビン	ビリルビンキット	Ⅱ	尿	○	○
	ウロビリノーゲン	ウロビリノーゲンキット	Ⅱ	尿	○	○
	白血球	白血球キット	Ⅱ	尿	○	○
	比重	比重キット	Ⅱ	尿	○	○
感染症	クラミジア抗原	クラミジア抗原キット	Ⅲ	子宮頸管分泌液(女性)、尿(男性)	×	○
	淋菌抗原	淋菌抗原キット	Ⅲ	子宮頸管分泌液(女性)、尿(男性)	×	—
	A型インフルエンザウイルス抗原	インフルエンザウイルス抗原	Ⅲ	鼻腔吸引液、咽頭ぬぐい液、鼻腔吸引液	×	○
	白喉(コウモリ)ウイルス抗原	アデノウイルスキット	Ⅲ	分泌液、ぬぐい検体	×	—
	アデノウイルス	アデノウイルスキット	Ⅲ	分泌液、ぬぐい検体	×	—
ヘルペスウイルス	ヘルペスウイルスキット	Ⅲ	糞便	×	—	
アレルギー	アレルギー特異IgE	免疫グロブリンE単一試験・複数検査用の多量抗原キット	Ⅱ	血清、血液、全血	○	○
	総IgE	免疫グロブリンEキット	Ⅱ	血清、血液	×	—
腎機能	クレアチニン	血液検査用クレアチニンキット	Ⅰ	血液	○	○
	尿素窒素	血液検査用尿素窒素キット	Ⅰ	血液	×	—
肝機能	GOT(AST)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼキット	Ⅰ	血液	×	—
	GPT(ALT)	アラニンアミノトランスフェラーゼキット	Ⅰ	血液	×	—
	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	血液検査用γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	Ⅰ	血液	×	—
	乳酸脱水素酵素(LDH)	乳酸脱水素酵素キット	Ⅰ	血液	—	—
	ビリルビン(総ビリルビン)	血液検査用ビリルビンキット	Ⅰ	血液	×	—
	総蛋白(TP)	血液検査用総蛋白キット	Ⅰ	血液	×	—

**臨薬協・OTC薬協がOTC化を要望する検査項目(49項目)**

**3. 排卵日の検査**

用途	検査項目	一般的名称	クラス分類	検体	米国	英国
排卵日の予測	黄体形成ホルモン	黄体形成ホルモンキット	Ⅱ	尿	×	—
		自己検査用黄体形成ホルモンキット	Ⅲ	尿	○	○
	エストロン-3-グルクロニド(E3G)	自己検査用エストロン-3-グルクロニドキット	Ⅲ	尿	×	—

**4. 服用している薬剤の影響(副作用)を知るための検査**

用途	検査項目	一般的名称	クラス分類	検体	米国	英国
血中の無機塩類	カルシウム	血液検査用カルシウムキット	I	血液	×	—
	マグネシウム	血液検査用マグネシウムキット	I	血液	×	—
	無機リン	血液検査用リン/無機リンキット	I	血液	×	—
	鉄	鉄キット	I	血液	×	—
筋肉の状態	クレアチンキナーゼ(CPK,CK)	クレアチンキナーゼキット	I	血液	×	—
	白血球	白血球セット	Ⅱ	血液	×	—
	赤血球	赤血球セット	Ⅱ	血液	×	—

(空白のページ)



セルフケア領域への導入に際しての基本的考え方

(セルフケア領域における検査薬に関する検討会第一次報告書より)

新たな OTC 検査薬の基本的考え方

項目	導入に際しての一般原則	導入に際しての一般原則
検体	<ul style="list-style-type: none"> <li>①検体から得られる検査結果の臨床的意義が確立されていること</li> <li>②検査に必要な量が容易に採取できるなど使用者の負担が少ないこと</li> <li>③検査手順において特別な器具及び処理を必要としないこと</li> </ul> <p>これらの条件から、尿、糞便が検体として適当である</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①検体から得られる検査結果の臨床的意義が確立されていること</li> <li>②検査に必要な量を採取する際、使用者への侵襲がないか、あっても負担が少ないこと</li> <li>③検体採取器具を用いる場合は安全かつ簡便に使用でき、煩雑な操作および処理によらず検体を得られること</li> </ul> <p>これらの条件から、尿、糞便、鼻汁、唾液、涙液など侵襲性のない検体、あるいは穿刺血、咽頭拭い液、口腔内擦過検体などの侵襲性が少ない検体が適当である</p>
測定項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>①学術的な評価が確立しているもので、正しい判定ができるもの</li> <li>②検査意義が分かり易く、健康状態の指標となるもの</li> <li>③情報の提供により結果に対する適切な対応ができるもの</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①学術的な評価が確立しているもので、正しい判定ができるもの</li> <li>②検査を行うことの意義が明確であり、検査によって健康状態やその他の生理状態を容易に把握できること</li> <li>③情報提供により、検査結果がその後の適切な対応ができるもの</li> </ul>
方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>①検査手順が簡便であること</li> <li>②判定に際して特別な器具機械を用いず容易にできること</li> <li>③短時間に情報が得られるものであること</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①検査手順が簡便であること</li> <li>②判定に際して使用者自身が簡便に操作できる機械器具を用いることができる</li> <li>③短時間に情報が得られるものであること</li> </ul> <p>検査に用いる測定機器(医療機器)については、一定の性能が担保される必要がある</p>
性能	<p>適切な性能(感度、正確性、精密性)を有し、特に感度について、製品間の差による混乱を生じないように配慮することが必要である。定性ないしは半定量のもので、判定は2段階又は3段階程度とし説明を統一することが適当と考えられる</p>	<p>適切な性能(感度、正確性、精密性)を有し、特に感度について、製品間の差による混乱を生じないように配慮し、説明を統一することが適当と考えられる</p> <p>定性、半定量、定量により判定するものであって、測定機器を用いる場合には、測定機器間の製品間の差による混乱も生じないように配慮することが適当と考えられる</p>
使用者に提供されるべき情報	<p>検査薬がもつ機能を使用者にわかり易く、且つ正確に伝えられるよう配慮する。添付文書などには、次のような工夫をすべきである</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①検体採取などについて説明すること</li> <li>②検査手順などについて平易な説明及び図解を多く取り入れること</li> <li>③判定に対する解釈を加え、検査結果への妨害物質の影響を説明すること</li> </ul> <p>また使用者に検査結果の経時変化がわかるように検査結果を記録することを勧めることが望ましい</p>	<p>体外診に要求される一般的事項の他、以下の点については可能な限り平易かつ正確な情報提供を心掛ける必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①検査を行うことの意義</li> <li>②検査に用いる検体の種類と採取方法</li> <li>③検体採取、採取器具の取扱い方法および残検体、使用済み器具の処理方法</li> <li>④操作手順</li> <li>⑤測定結果の判定</li> <li>⑥誤判定の可能性</li> <li>⑦判定結果に対してとるべき措置</li> </ul> <p>また、使用者に検査結果の経時変化がわかるように検査結果を記録することをすすめることが望ましい</p>
その他	<p>使用の便宜及び品質確保の点から適切な小包装の供給が望まれる</p>	<p>使用の便宜及び品質確保の点から適切な小包装の供給が望まれる</p>

ドラッグストアにおける体外検査薬の取扱い状況等について

日本チェーンドラッグストア協会

1. 現在の体外検査薬販売時の指導等について

現在、尿糖・尿蛋白検査薬、妊娠検査薬がOTC薬としてスイッチOTC化されている。主な取組みは次の通り。

- ・尿糖検査薬による糖尿病の早期発見・早期治療につなげるアドバイス
  - 特に陽性反応が出た場合は速やかな受診勧奨を行う。
  - 日常生活上の正しい食事や運動等により血糖値も安定することを、尿糖値を通してアドバイスする。
  - ※) 添付資料参照 (JACDS 会員企業での取組み)
  - 顧客の健康状態を自宅等で独自にチェックするセルフケア意識を高めるために、POP 等を活用し紹介している。
- ・妊娠検査薬による顧客の不安を除くアドバイス
  - あくまで陽性・陰性反応は目安であることを前提に、早期の受診勧奨につなげる。
  - 検査結果を元に相談に来られる方には、顧客の不安解消など、よき相談相手となる。
  - 受診後、妊娠が確定した場合、ベビーケアアドバイザー認定者 (JACDS 認定講座) らが、妊娠・出産・育児等について相談対応している (認定者計 1580 人)。

2. 今後、体外検査薬のスイッチOTC化で、どのような取組みが可能か

- ・より積極的な生活習慣病の予防対策への取組みが可能になる
  - 自覚症状を伴わない生活習慣病の早期発見、その他、生活習慣の改善や医薬品による効果の確認が可能になる。
- ・生活の質の改善に向けた取組みが可能になる
  - 一例として、晩婚化と出産年齢の高齢化により、妊娠・出産期が縮小している中、排卵検査薬の活用による妊娠の機会を高めるアドバイスが可能になる。
- ・疾病の早期発見・早期治療に向けた取組みが可能になる
  - 一例として、便潜血検査薬により、消化器系の出血の確認など、疾病の早期発見、早期治療に貢献できる。
- ・感染症の早期発見に向けた取組み
  - 一例として、インフルエンザ検査薬のスイッチOTC化により、インフルエンザの疑いが早期に発見され、早期の受診を促しやすくなり、結果として感染拡大の抑制にも貢献できる。
- ・薬剤の影響 (副作用) による被害防止に向けた取組み
  - 血中の無機塩類や血球数等を測定することにより、医薬品による副作用等の早期発見に貢献できる。
- ・健康の維持・増進等の自己管理の促進に向けたアドバイスが可能になる
  - 一例として、すでに高尿酸値血症の診断を受けている患者が、自ら尿酸値の自己管理を行うことで、医師や薬剤師と相談しながら食事等の重要性の認識を高めるアドバイスが可能になる。

3. ドラッグストアは体外検査薬のスイッチOTC化で何に貢献できるか

- ・セルフメディケーション推進支援に大きく貢献できる
  - 一例として、代表的な生活習慣病である糖尿病領域の検査項目であるヘモグロビンA1c検査薬のスイッチ化により、食生活をはじめとした生活改善指導が適切に実施でき、現在、日本再興戦略にも盛り込まれているセルフメディケーションの推進にも大きく寄与できる。
- ・国民の健康寿命延伸と医療費の効率的運用に貢献できる
  - 早期発見と早期受診により、生活習慣病の重症化予防に貢献でき、健康寿命の延伸に貢献できる。
  - 検査薬の充実により、地域で最も身近な健康ステーションであるドラッグストアで、地域住民の健康意識を高める様々な動機付けを行う店頭活動ができる。
  - 検査薬の普及で、生産コストの効率化を図り、購入者の経済的負担軽減にも貢献できる。
  - 疾病の早期発見と悪化の防止を可能とし、生活者の健康寿命を延伸させることができる。
  - 国民の健康意識を高め、かつ医療費の抑制と公的医療保険制度の安定的持続に貢献できる。

# 薬局での尿糖試験紙配布による 糖尿病早期発見システムの有用性 —地域拡大研究報告—

山口 浩<sup>1</sup>、坂口 智己<sup>1</sup>、阿部 真也<sup>1</sup>、高野 紀子<sup>1</sup>、  
吉町 昌子<sup>1</sup>、後藤 輝明<sup>1</sup>、栗原 義夫<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>株ツルハ、<sup>2</sup>医療法人社団糖友会 栗原内科)

## 日本糖尿病学会 COI開示

筆頭発表者名：坂口 智己

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

## 【目的】

- 尿糖検査は、糖尿病のスクリーニング検査として検診などに汎用されており、一般用検査薬の尿糖検査用試験紙は、第2類医薬品に分類され、一般者が薬局等で購入することが可能である。
- そこで、薬局薬剤師により一般消費者へ尿糖検査の意義とともに尿糖試験紙を提供することが、医療機関を未受診の糖尿病患者や糖尿病予備軍の発見、受診に寄与できるかどうかを検証した。

## 【方法】

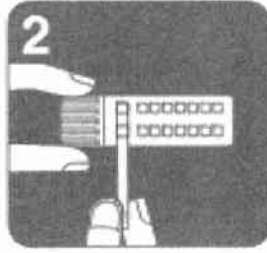
- 実施期間  
北海道地区 2012年5月～7月  
東北、関東地区 2013年4月～6月
- 北海道、関東、東北地区のツルハドラッグ 125店舗にて実施
- 40歳以上と思われる男女をランダムに選択し尿糖試験の説明を行い、アンケートを回収
- 測定は、夕食後の尿にて実施。合計で3回測定  
測定記録および気持ちについてアンケート調査を実施  
⇒尿糖陽性の方のみ、再度アンケートを実施。その後の行動追跡)
- 回収率  
第1回アンケート 94% (1000名に対し、937名回収)  
第2回アンケート 77% (尿糖陽性165名に対し、127名回収)
- 本研究は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて実施し、アンケートは連結不可能匿名化して行った

# 尿糖検査の方法

1. 夕食後の尿で検査してください。  
3日間(3回)検査を行って、結果を裏のアンケートに記入してください。  
(連続3日間でなくてもかまいません)
2. 食前に完全に排尿してください。(膀胱を空にするためです)
3. 食後1~2時間の最初の排尿で検査してください。  
(食後とは食べ始めてからの時間です)



約1秒間尿をかける  
コップにとっても良いです



30秒後、色の変化を  
容器の色調表で確認



使用後はそのまま  
トイレに捨てます

## 尿糖検査紙とアンケート

**アンケートご協力のお願い**

いつものお手持ちの尿糖検査薬をそのままお使いください。  
お戻ししました尿糖検査薬を使用し、結果をアンケートにご記入いただきますようお願いいたします。  
アンケートは、5月31日(水)までに郵送願います。お戻しした検査薬は、お戻ししたお便箱へお持ち下さい。  
お持ち帰りました尿糖検査薬は、もう一度アンケートにご記入願います。お持ち帰りのアンケートは、お戻ししたお便箱へお持ち下さい。お持ち帰りのアンケートは、お持ち帰りのお便箱へお持ち下さい。  
お持ち帰りのアンケートは、お持ち帰りのお便箱へお持ち下さい。

**尿糖検査の方法**

1. 夕食後の尿で検査してください。  
3日間(3回)検査を行って、結果を裏のアンケートに記入してください。  
(連続3日間でなくてもかまいません)
2. 食前に完全に排尿してください。(膀胱を空にするためです)
3. 食後1~2時間の最初の排尿で検査してください。  
(食後とは食べ始めてからの時間です)

このアンケートは、尿糖検査薬の効果を高めるためにご協力をお願いします。  
お持ち帰りのアンケートは、お持ち帰りのお便箱へお持ち下さい。  
お持ち帰りのアンケートは、お持ち帰りのお便箱へお持ち下さい。

尿糖検査の結果について記入下さい

【 姓 名 性別 年齢 病歴 備考 】

AI 検査日時 検査場所 検査結果 ( 糖 質 )

検査結果の記録表 ( 糖 質 )

検査日時	検査場所	検査結果 (糖質)	備考

検査結果の記録表 ( 糖 質 )

検査日時	検査場所	検査結果 (糖質)	備考

検査結果の記録表 ( 糖 質 )

検査日時	検査場所	検査結果 (糖質)	備考



A4表裏のアンケート用紙

尿糖専用の一般用検査薬  
(第2類医薬品)

## 被験者に行った説明

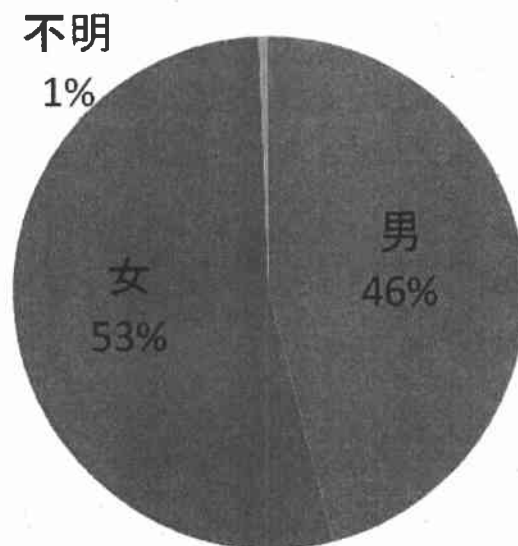
- 食後に尿糖検査をすることにより、血糖値の上がりやすい食事と上がりにくい食事がわかる。
- 血糖値が170~180mg/dl 以上になると尿糖が出現する。



食後高血糖の状態が、尿糖検査によって間接的に簡単に確認できる。

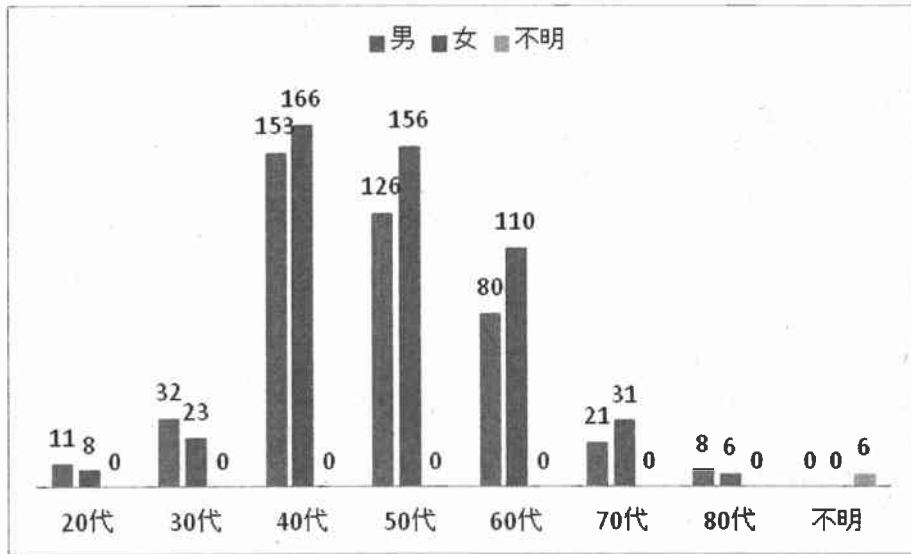
## 【結果】

### ①研究参加者の概要(937名)

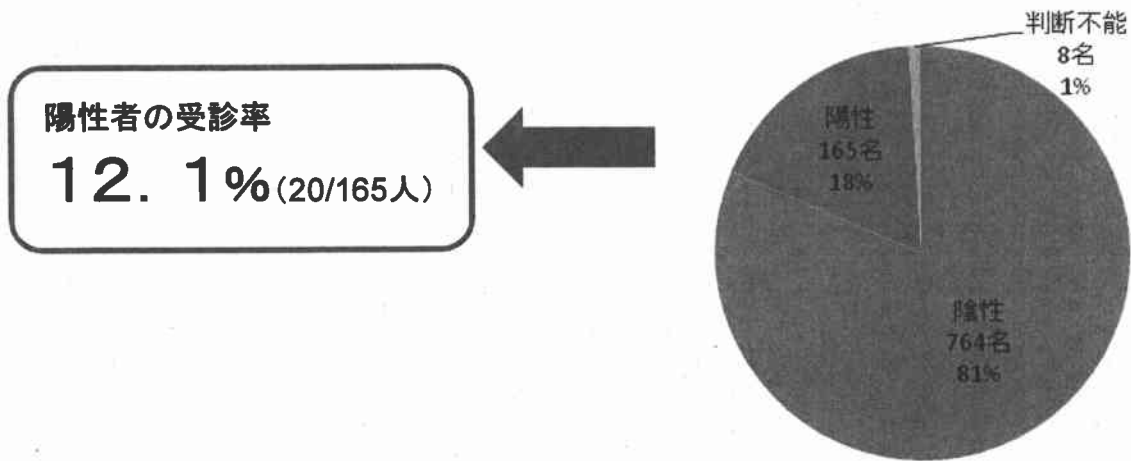


# 【結 果】

## ①研究参加者の概要-男女別、年代別



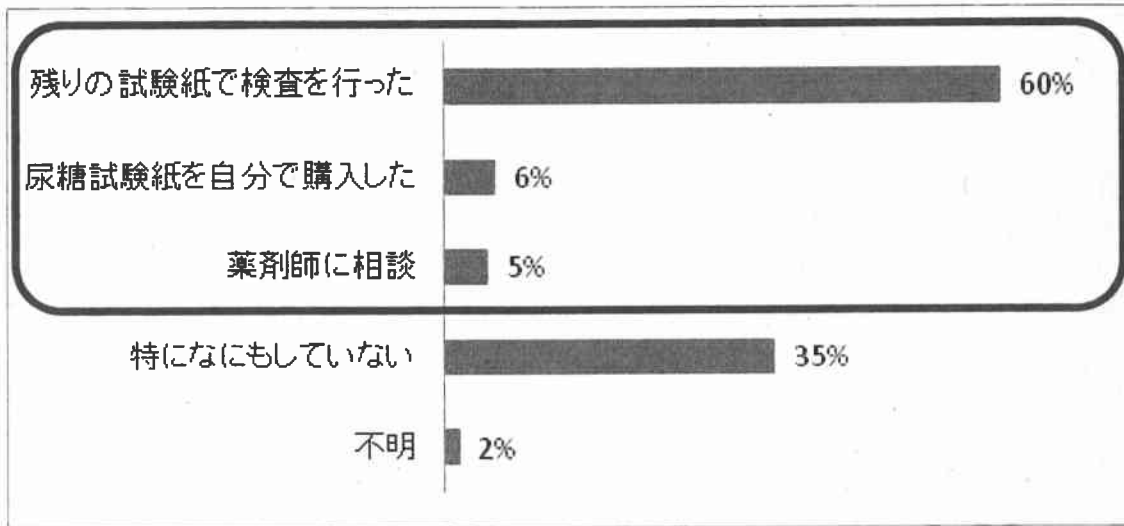
## 尿糖検査結果



※受診率は被験者のアンケートより

## 尿糖陽性者の受診以外の行動

陽性者165名中、127名のアンケート解析結果より



※ 複数回答可のため、合計すると100%超

### 【考 察】

- 一般用尿検査薬は、薬局・薬店などで簡便に入手出来、かつ、侵襲を伴わない検査として、薬局薬剤師が推奨しやすい検査薬である。
- 薬局薬剤師が尿糖検査の有用性を説明し、尿糖検査を推奨することは、糖尿病の早期発見・早期受診に寄与出来る可能性があると考えられる。



平成 26 年 8 月 20 日

## 一般用検査薬の拡大に関する（公社）全薬協の考え方

公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会

- 一般用検査薬の拡大にあたっては、一般用医薬品の分類に応じて登録販売者が購入者に情報提供を行い、必要に応じて検査結果についての相談対応や、受診勧奨を行うなどの仕組みの構築が課題となる。
- （公社）全薬協は、これまで、登録販売者が、一般用医薬品販売時に適正な情報提供・相談対応ができるよう、薬事関係法規の周知を図り、登録販売者の資質向上のためのガイドラインに沿った研修を実施してきた。
- 今後、一般用検査薬の拡大が行われたときも、登録販売者によって情報提供が適正に行われるよう研修項目の点検など、体制整備を強化する。

（まとめ）

一般用検査薬の販売時に、一般用医薬品の分類に応じて登録販売者が購入者に情報提供を行い、必要に応じて検査結果についての相談対応や、受診勧奨を行うなどの仕組みを強化する。

## 『一般用検査薬販売時における購入者に対する登録販売者による情報提供』及び『情報提供を準備するための研修』について

### 内容

一、『一般用医薬品販売時における購入者に対する登録販売者による情報提供』について	2
1. 一般用医薬品医薬品販売時における情報提供についての手順例	2
(第3節 医薬品の販売等及び情報提供)	2
(販売方法・広告方法の制限点検)	2
(濫用等のおそれのある医薬品の販売等に際しての遵守事項と点検)	2
(第2類医薬品に関する情報提供等)	3
(指定第2類医薬品に関する情報提供等)	4
(第3類医薬品に関する情報提供等)	4
(相談対応としての情報提供)	4
(医薬品販売・授与時の遵守事項)	5
(定期点検)	5
2. 一般用検査薬販売時における情報提供時の注意点	6
3. 現在における販売時の情報提供の取り組み	6
二、『一般用検査薬として新たに販売可能となった場合』について	7
1. 『登録販売者の資質向上のための外部研修に関するガイドライン』に沿った研修	7
2. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会における平成26年度研修	11
3. 研修カリキュラムに従った実施例	13
4. リスク区分の変更があった医薬品に関する実施研修例(確認テスト)	14
5. 平成25年度第2講座『頭が痛い』編の実施研修例(確認テスト)	15
6. 一般用検査薬に関する研修例	19
7. 一般用検査薬として新たに販売可能となった場合の研修について(まとめ)	26

## 一、『一般用医薬品販売時における購入者に対する登録販売者による情報提供』について

### 1. 一般用医薬品医薬品販売時における情報提供についての手順例

#### 第3節 医薬品の販売等及び情報提供

(販売方法・広告方法の制限点検)

第11条 当店舗による販売・授与以外の方法により、医薬品を販売・授与し、販売・授与目的で貯蔵・陳列しない。(法§37①)

- ② 第2類医薬品又は第3類医薬品の販売・授与は、登録販売者が行う。(法§36の9)
- ③ 一般従事者が医薬品売買代金の受領を行うときは、登録販売者が行う販売契約が確定後でなければならない。
- ④ 医薬品をオンラインオークション等の競売に付さない。(法§29の2①、規則§147の7)
- ⑤ 医薬品について当該店舗内で広告するとき、当該薬品の効能・効果等に関する、購入・使用者の意見等、医薬品の使用が不適正となるおそれのある事項(例：体験談、口コミ等)を表示しない。(法§29の2①、規則§147の6③)
- ⑥ 医薬品の購入・譲り受けの履歴、ホームページの履歴その他の情報に基づき、自動的に特定の薬品の購入・譲り受けを勧誘する方法その他医薬品の使用が不適正となるおそれがある方法により、医薬品に関する広告をしない。(法§29の2①、規則§147の6②)
- ⑦ 店舗管理者は、販売方法・広告方法管理に関する本条第1項から第4項までの規律が遵守されるように定期的( )に点検を行い、その結果を管理記録簿に記録する。

(濫用等のおそれのある医薬品の販売等に際しての遵守事項と点検)

第12条 濫用等のおそれのある医薬品<sup>※3</sup>を販売・授与するときは、当店舗において医薬品の販売・授与に従事する登録販売者(以下、登録販売者という。)は、次に掲げる事項を確認しなければならない。

(法§29の2①、規則§147の3)

- (一) 当該医薬品の購入者・譲受者が若年者(高校生、中学生等)である場合、当該者の氏名及び年齢(氏名・年齢が確認できる身分証等による確認を行う)(法§29の2①、規則§147の3(一)イ)
  - (二) 他の薬局開設者、店舗販売業者又は配置販売業者から、当該医薬品及び当該医薬品以外の濫用等のおそれのある医薬品の購入・譲り受けの状況(法§29の2①、規則§147の3(一)ロ)
  - (三) 当該医薬品の購入者・譲受者が、適正な使用のために必要と認められる数量を超えて当該医薬品を購入・譲り受けようとする場合は、その理由(法§29の2①、規則§147の3(一)ハ)
  - (四) その他当該医薬品の適正な使用を目的とする購入又は譲り受けであることを確認するために必要な事項(法§29の2①、規則§147の3(一)ニ)
- ② 登録販売者は、前項の規定により確認した事項を勧案し、適正な使用のために必要と認められる数量(原則1人1包装単位)に限り、販売し、又は授与しなければならない。  
(法§29の2①、規則§147の3(二))
  - ③ 店舗販売業者は店舗管理者と協議の上、濫用等のおそれのある医薬品の販売等について、購入者等に注意喚起のための掲示を、当該医薬品陳列場所若しくは、情報提供設備に設置する。



(四) 効能・効果 (第2類医薬品の効能又は効果)

(五) 危害の発生防止のため必要な使用上の注意 (第2類医薬品に係る使用上の注意のうち、保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な事項)

(六) 適正な使用のために必要と判断する事項 (その他第2類医薬品を販売し、又は授与する登録販売者がその適正な使用のために必要と判断する事項)

⑤【対象者の個別状況に応じた情報提供】登録販売者は、当該第2類医薬品の購入予定者・譲り受け予定者・使用予定者等、各個人の状況に応じて、次の掲げる事項につき情報を提供するよう努める。

《法第36の10③、規則第159の16①三》

(一) 当該第2類医薬品の用法、用量

(二) 使用上の注意

(三) 当該医薬品との併用を避けるべき医薬品

(四) その他の当該第2類医薬品の適正な使用のために必要な情報

⑥【副作用等の疑義発生時の対応説明】登録販売者は、当該第2類医薬品の副作用その他の事由によるものと疑われる症状が発生した場合の対応について説明する。《法第36の10③、規則第159の16①四》

⑦【対象者の理解・質問の有無確認】登録販売者は、情報の提供を受けた者が当該情報の提供の内容を理解したこと及び質問の有無について確認する。《法第36の10③、規則第159の16①五》

⑧【受診勧奨】必要に応じて、医師又は歯科医師の診断を受けることを勧める。《法第36の10③、規則第159の16①六》

⑨【情報提供者の氏名伝達】当該情報の提供を行った登録販売者の氏名を伝えるよう努める。(名札を提示し、口頭でフルネームを伝える。)《法第36の10③、規則第159の16①七》

(指定第2類医薬品に関する情報提供等)

第14条 指定第2類医薬品の購入予定者・授与予定者が、禁忌(『してはいけないこと』)を確認せずに服用すると重篤な副作用が発生するおそれがあること、詳しいことは登録販売者に相談する必要があることを、確実に認識できるよう、注意喚起のための掲示を、医薬品陳列場所若しくは、情報提供設備に設置する。《法第29の2①、規則第159の17①》

(第3類医薬品に関する情報提供等)

第15条【情報提供担当者・情報提供場所】登録販売者は、第3類医薬品の販売・授与にあたって、その適正な使用を確保するため、第12条に規定する方法に準じ、必要に応じた確認及び情報提供を行うよう努める。

(相談対応としての情報提供)

第16条 一般用医薬品の適正な使用のため、当店舗における一般用医薬品の購入若しくは同譲受予定者、医薬品の購入者若しくは譲受人、当店舗で購入若しくは譲受された一般用医薬品の使用者から相談があった場合、登録販売者は、第一号から、第四号までに定める内容の情報を提供する。

《法第36の10⑤、規則第159の17①》

(一) 当該一般用医薬品の使用に当たり保健衛生上の危害発生を防止するために必要な事項の説明

(二) 次の事項を対象者の個別状況に応じて情報提供する。

ア 当該一般用医薬品の用法、用量、

イ 使用上の注意

ウ 当該医薬品との併用を避けるべき医薬品

エ その他の当該一般用医薬品の適正な使用のために必要な情報

(三) 必要に応じて、医師又は歯科医師への受診の勧め

(四) 当該情報の提供を行った登録販売者の氏名（名札を提示し、口頭でフルネームを伝える。）

- ② 第2類医薬品又は第3類医薬品の購入・譲受予定者から相談があった場合、登録販売者による前項に定める情報提供後でなければ、当該第2類医薬品又は第3類医薬品を販売・授与してはならない。（法第36の9、法第36の10⑤、規則第159の14②一）

（医薬品販売・授与時の遵守事項）

第17条 登録販売者は、第2類医薬品又は第3類医薬品の購入者又は譲受者に対して、次に掲げる事項を伝えなければならない。前条による第2類医薬品又は第3類医薬品についての相談対応後、当該第2類医薬品又は第3類医薬品を販売・授与する場合も同様とする。（法第36の9、法第36の10⑤、規則第159の14②二）

(一) 当該第2類医薬品又は第3類医薬品を販売し・授与した登録販売者の氏名（名札を提示し、口頭でフルネームを伝える。）

(二) 当店舗の名称

(三) 当店舗の電話番号その他連絡先

- ② 登録販売者は、第2類医薬品又は第3類医薬品を販売し、又は授与したときは、次に掲げる事項を書面に記載し、これを保存するよう努める。（規則第148④）

(一) 品名

(二) 数量

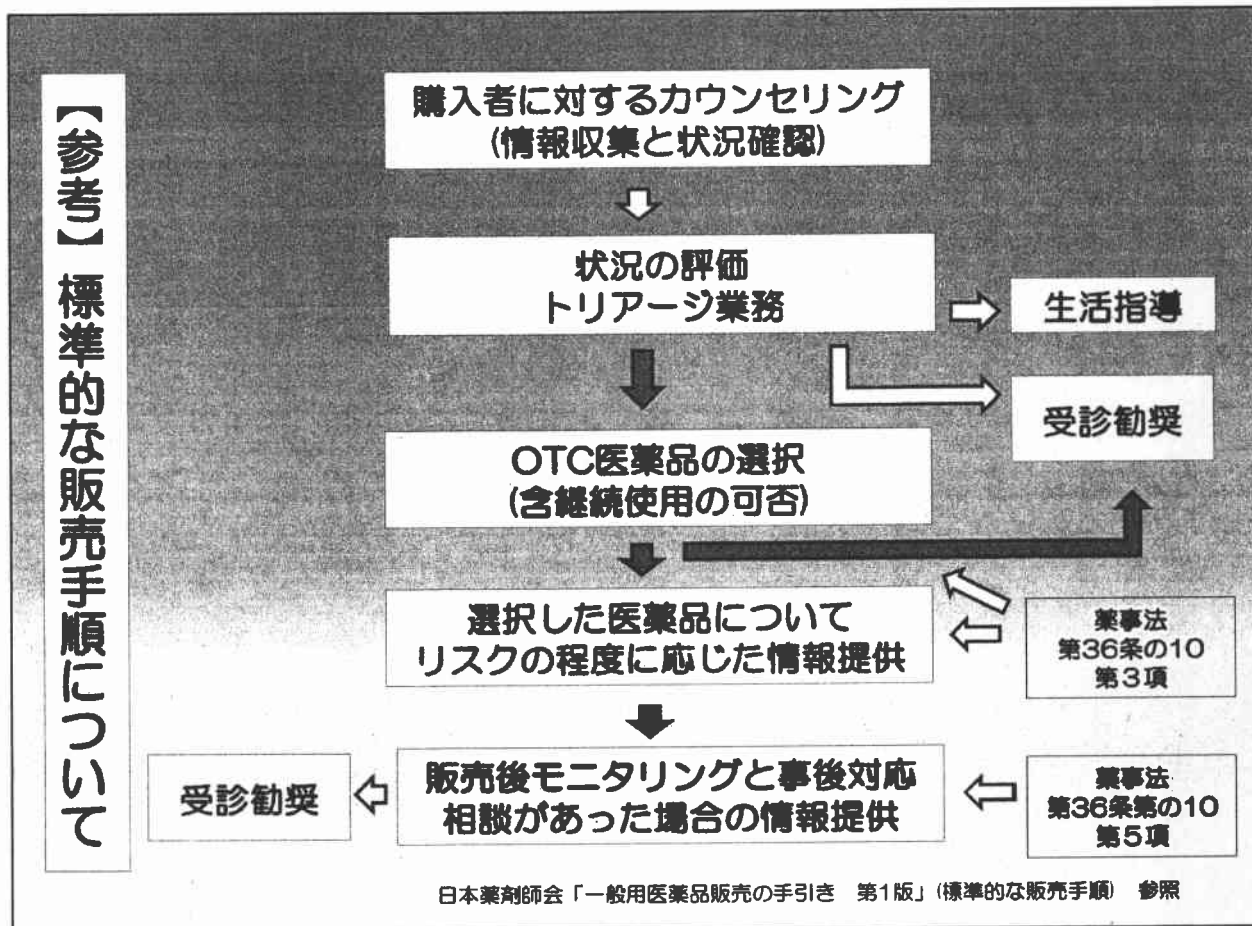
(三) 販売・授与の日時

(四) 第2類医薬品又は第3類医薬品を販売・授与した登録販売者の氏名及び情報の提供を行った登録販売者の氏名

(五) 第2類医薬品を購入・譲受予定者が、情報の提供の内容を理解したことの確認の結果

（定期点検）

第18条 店舗管理者は、情報提供等に関する第13条から第17条までの規律が遵守されるように定期的（ ）に点検を行い、その結果を管理記録簿に記録する。



## 2. 一般用検査薬販売時における情報提供時の注意点

- ① 検査薬が専門家でない方によって用いられることから、検査薬が適正に使用され、その結果から適切な判断に結び付けられるよう具体性を持った情報提供が必要。  
⇒ 添付文書、外箱の記載をよく読むように話すだけでは十分でない。

【課題】検査手順につき、検査薬モデルを使った情報提供が必要。検査結果から、適切な判断が導かれるように、チャートを使った情報提供が必要。(後述)

- ② 一般用検査薬による検査結果は、専門的診断に置き換わるものではないことを伝達するとともに、使用後に相談の必要性を感じた場合、適切な受診行動につながるような内容を伴った情報提供が必要。

## 3. 現在における販売時の情報提供の取り組み

上記販売手順モデルをもとに、情報提供を行うよう勤めている。また、都道府県にある登録販売者の研修実施団体に対して、こうした情報提供が可能となるような生涯学習研修計画を提案し、研修実施を支援している。一般用検査薬との関係では、検査薬モデルを使用しての研修を実施し、適正な情報提供確保に向けた取り組みをしてきた。

## 二、『一般用検査薬として新たに販売可能となった場合』について研修について

### 1. 『登録販売者の資質向上のための外部研修に関するガイドライン』に沿った研修

薬食発0326第1号  
平成24年3月26日

各  
都道府県  
保健所設置市  
特別区  
衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局総務課長

#### 登録販売者に対する研修の実施について

薬局並びに店舗販売業及び配置販売業の業務を行う体制を定める省令(昭和39年厚生省令第3号。)において、薬局開設者並びに店舗販売業者及び配置販売業者(以下「一般用医薬品販売業者等」という。)は、一般用医薬品の情報提供その他の一般用医薬品の販売又は授与の業務に係る適正な管理を確保するため、従事者に対する研修を実施することとされています。しかしながら、昨年実施した調査によれば、従事者に対する研修の中で、一般用医薬品の販売業務に従事する登録販売者に対する研修については、時間数、研修内容等の実施状況にばらつきが生じている状況です。

登録販売者は、薬事法上、第2類及び第3類の医薬品の販売、情報提供等を担う立場にあることから、一般用医薬品販売業者等は、登録販売者に対し一定の水準以上の研修を実施し、その質の向上を図る必要があります。このためには、研修の専門性、客観性、公正性等の確保の観点より、一般用医薬品販売業者等が自ら登録販売者に対し研修を適切に行うことに加え、外部の研修実施機関が行う研修(以下「外部研修」という。)を受講させることが適当です。

そのため、このたび、登録販売者に対する研修について、別添のとおり「登録販売者の資質の向上のための外部研修に関するガイドライン(薬局開設者並びに店舗販売業者及び配置販売業者が委託して行う外部研修について)」を作成し、平成24年4月1日より適用することとしましたので、ご了知いただくとともに、一般用医薬品販売業者等が自ら行う研修及び外部研修が適切に実施されるよう、貴管下業者への周知徹底、指導方よろしく願いいたします。



(別添)

登録販売者の資質の向上のための外部研修に関するガイドライン  
(薬局開設者並びに店舗販売業者及び配置販売業者が委託して行う外部研修について)

1. 目的・概要

登録販売者に対する一定水準の研修を確保し、登録販売者の質の向上を図るため、薬局開設者並びに店舗販売業者及び配置販売業者（以下「一般用医薬品販売業者等」という。）実施しなければならない従事者に対する研修のうち、登録販売者に対して外部研修実施機関に委託して行う研修（以下「外部研修」という。）に関する事項についてガイドラインとして定めるものである。

2. 外部研修の受講対象者、時間数等について

一般用医薬品販売業者等は、当該販売業者等の業務に従事する登録販売者に対し、以下の要領により外部研修を受講させること。

(1) 外部研修の受講対象者

・一般用医薬品販売業者等は、当該販売業者等の下で一般用医薬品の販売に従事するすべての登録販売者を外部研修の受講対象者とする事と。

(2) 外部研修の時間数

・一般用医薬品販売業者等は、外部研修の受講対象者に対し、毎年、少なくとも計12時間以上、定期的かつ継続的に研修を受講させること。

(3) 外部研修の実施内容等

・一般用医薬品販売業者等は、外部研修の実施内容等が、3. を満たすものであることをあらかじめ確認すること。

(4) 外部研修の修了認定の確認等

・一般用医薬品販売業者等は、外部研修の受講対象者が研修を受けたことを修了証等で確認し、その旨を適切に記録・保存すること。

### 3. 外部研修の実施内容等について

外部研修の実施機関、実施内容等については、以下の事項を満たしていること。

#### (1) 外部研修の実施機関

- ・研修の実施機関は、登録販売者の質の向上のための研修の専門性・客観性・公正性を確保することができ、かつ、登録販売者の職能に応じた相当の研修実績を有すること。

#### (2) 外部研修の実施体制

- ・研修の実施機関は、教育、学術等関係者、消費者等の参画を求め、研修の実施体制の客観性を十分に確保すること。
- ・研修の実施機関は、研修等の企画・運営、実施形式、内容、時間数、修了証交付等に関する実施要領を定めること。
- ・研修の講師は、実施する研修内容に関する専門的な技術・知識を有するものであること。
- ・研修の実施機関は、研修の実施方法、実績等の情報を公表すること等により研修の透明性を十分に確保すること。
- ・研修の実施機関は、実施する研修の概要を自治体に届け出ること。また、自治体の求めに応じて、研修の実施方法、実績等の情報も提供すること。

#### (3) 外部研修の形式

- ・研修は、講義（集合研修）を基本とすること。
- ・遠隔講座・通信講座による研修を行う場合は、講義（集合研修）と組み合わせて行うこと。また、遠隔講座・通信講座による研修を行う場合には、その時間数が講義（集合研修）の時間数を超えないこと。

#### (4) 外部研修の内容

- ・研修の実施機関は、次の①から⑦に係る事項について研修内容に含めること。また、研修のために必要な教材を用意すること。
  - ① 医薬品に共通する特性と基本的な知識
  - ② 人体の働きと医薬品
  - ③ 主な一般用医薬品とその作用
  - ④ 薬事に関する法規と制度

⑤ 一般用医薬品の適正使用と安全対策

➡ ⑥ リスク区分等の変更があった医薬品

⑦ その他登録販売者として求められる理念、倫理、関連法規等

(5) 外部研修の実施頻度

・研修は、毎年、定期的かつ継続的に行うこと。

(6) 外部研修の修了認定及び修了証の交付

・研修の実施機関は、研修参加者の研修の修了に当たり、試験その他の方法により、研修参加者の研修内容の習得を確認し、修了証等を研修参加者に対し交付することで、修了認定を適切に行うこと。また、研修参加者の氏名、研修内容等を適切に記録・保存すること。

2. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会における平成 26 年度研修

## 平成 26 年度登録販売者生涯学習研修実施要項

本実施要項は、厚生労働省『登録販売者の資質の向上のための外部研修に関するガイドライン』に準拠しています。

### 実施要項目次

本実施要項のガイドライン対応早見表	- 6 -
1. 目的・概要	- 6 -
2. 研修の受講対象者、時間数等について	- 6 -
3. 外部研修の実施内容等について	- 6 -
(1)外部研修の実施機関	- 6 -
(2)外部研修の実施体制	- 6 -
(3)外部研修の形式	- 6 -
(4)外部研修の内容	- 6 -
(5)外部研修の実施頻度	- 6 -
(6)外部研修の修了認定及び修了証の交付	- 6 -
平成26年度登録販売者生涯学習研修実施要項	- 7 -
1. 全薬協 登録販売者生涯学習研修制度の目的	- 7 -
2. 歴史(全薬協の研修実績) *	- 7 -
3. 研修の実施内容等について	- 7 -
【企画運営】	- 7 -
【研修内容】	- 7 -
【研修時間】	- 8 -
【定期的継続的な実施】	- 8 -
【受講料】	- 8 -
【実施形式】	- 8 -
【講師】	- 8 -
【確認テスト】	- 8 -
【後援名義申請】	- 9 -
4. 研修認定登録販売者制度との関係	- 9 -
5. 情報の公開	- 9 -
6. 受講確認と報告について	- 9 -
7. 研修実施記録の保存	- 9 -
平成26年度登録販売者生涯学習研修カリキュラム	- 10 -
平成26年度登録販売者生涯学習研修A講座内容	- 10 -
平成26年度登録販売者生涯学習研修B講座内容	- 12 -
資料	- 13 -
1. 歴史(誕生と展開)	- 13 -
2. 背景	- 13 -
体制省令*1に定められた従事者研修措置規定との関係	- 14 -
平成 25 年度から平成 26 年 4 月までの間に第 1 類医薬品から第 2 類医薬品に変更になる医薬品	- 16 -
承認後の第 1 類期間が平成 26 年度中に終わる未確定のもの	- 16 -

# 登録販売者生涯学習研修実施要項 資料

## 目次

1. 登録販売者に対する研修の実施について	-4-
薬食発0326第1号 平成24年3月26日	
2. 登録販売者の資質の向上のための外部研修に関するガイドライン	-5-
3. 登録販売者の資質の向上に関する外部研修ガイドライン（薬局開設者並びに店舗販売業者及び配置販売業者が委託して行う外部研修について）の制定に関する意見の募集結果について【別紙】平成24年3月28日厚生労働省医薬食品局総務課	-8-
4. 外部研修ガイドライン所定要件と本実施要項記載項目との対照表	-10-
5. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会定款(抜粋)	-11-
6. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会事業概要(抜粋)	-12-
7. 登録販売者綱領	-14-
8. 登録販売者倫理規程	-14-
9. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会研修認定登録販売者制度実施要項	-16-
10. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会研修認定委員会規程	-20-
11. 公益社団法人全日本医薬品登録販売者協会研修認定委員会委員名簿	-21-

3. 研修カリキュラムに従った実施例

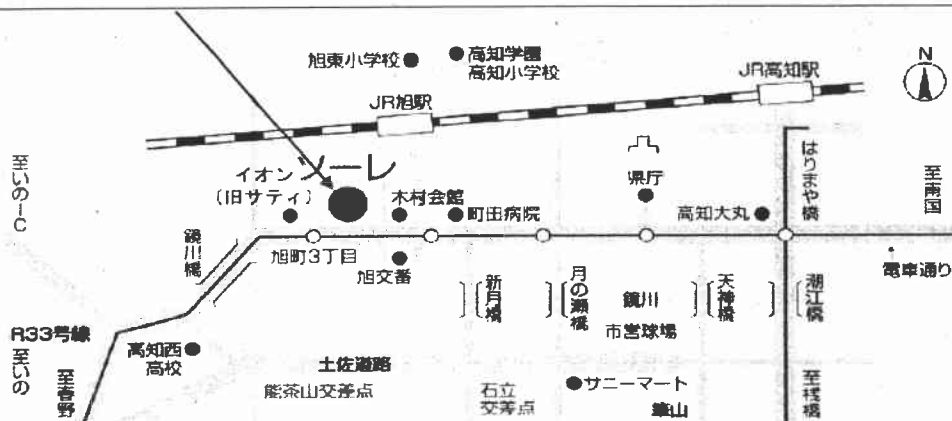
平成 26 年度『（公社）高知県医薬品登録販売者協会登録販売者生涯学習研修』日程

	日程	月日	講座内容
第 1 回研修	A日程	5月18日(日)	A1 講座：水虫
	B日程	6月1日(日)	B1 講座：薬事関係法規・制度、医薬品の適正使用・安全対策（平成 26 年 6 月 12 日に施行される、『薬事法及び薬剤師法の一部を改正する法律』を中心とした研修を予定しています。A 日程、B 日程、何れも施行前研修です。） B2 講座：リスク区分等の変更があった医薬品
第 2 回研修	A日程	7月27日(日)	A2 講座：胃痛
	B日程	8月24日(日)	A3 講座：痛みを伴わない胃の症状
第 3 回研修	A日程	10月19日(日)	A4 講座：災害時応急手当
	B日程	11月30日(日)	B3 講座：薬事関係法規・制度、医薬品の適正使用・安全対策 B4 講座：登録販売者として求められる理念・倫理・関係法規等
第 4 回研修	A日程	H27 年 1月18日(日)	A5 講座：漢方製剤
	B日程	H27 年 2月1日(日)	A6 講座：倦怠感・疲労・栄養不足等による諸症状

なお、本年度登録販売者試験には、26 年 6 月 12 日施行分が含まれます。詳しくは、当協会 HP のブログに掲載予定です。

（会場はこちらです。） こうち男女共同参画センター「ソーレ」3階大会議室

高知市旭町3丁目115番地 ☎ 088-873-9100



4. リスク区分の変更があった医薬品に関する実施研修例（確認テスト）

平成 26 年度 登録販売者生薬学習研修確認テスト B-第 1, 第 2 講座

問 1. 【薬事関係法規・制度、医薬品の適正使用・安全対策】 一般用医薬品の販売制度に関する以下の設問について、正しいものについては「○」を、間違っているものについては「×」を記入しなさい。

- ① 情報提供は、あまりくどくなくても『狼と少年』の話の様に大事なことに耳を傾けてもらえなくなるおそれもある。そこで、情報提供はするのが基本であるが、医薬品そのもののリスクが低い製品については、提供する情報をその購入者にとって必要な情報に絞り込むことができるようにリスク区分がなされた。
- ② ジヒドロコデインリン酸塩を薬効成分とする鎮咳去痰薬については、一度に 2 箱以上購入しようとする者や、頻繁に購入しようとする者に対してその使用が適正であるかを確認することや、場合によっては販売しないなど、厳格な対応をするべきである。
- ③ 医薬品の情報提供は、薬事関係法規上、店舗販売業者（店舗の開設者）の責務とされており、必要な情報提供・注意喚起を行わなかった結果、その医薬品を服用した者が健康被害や事故に遭った場合でも、販売をした登録販売者には責任は一切生じることではない。
- ④ 一般用医薬品の特定販売が認められたことに伴い、薬店の近隣にお住まいの方からの注文に応じて必要な情報提供を行った上で、販売をした後、直接その方のお宅に伺い、一般用医薬品をお届けすることもできる。
- ⑤ 医療用医薬品から転用されて間もない医薬品（スイッチ直後医薬品）は「要指導医薬品」に分類される。この「要指導医薬品」についても、一般用医薬品と同様に、特定販売により販売又は授与を行うことができる。
- ⑥ 販売記録の作成に当たって、購入者の個人情報取得することがあるため、個人情報保護法の規定を遵守するとともに、店舗の掲示事項として「販売記録作成に当たっての個人情報利用目的」を明確に示す必要がある。

問 2. 【医薬品情報に変更があった医薬品】 適語を下欄から選び、記号で答えなさい。

- (1) 平成 26 年 2 月、抑肝散は「相談すること」の重篤な副作用に「( ① )」を、フェルビナク含有製剤は重篤な副作用に「( ② )」（重篤な副作用の記載は初めて）をそれぞれ追記する指示が出された。
- (2) トロキシピドは( ③ )類医薬品に変更になっている。店頭にある既存製品の表示については、平成( ④ )年 3 月 25 日からは直さなければならない。

A. 心不全 B. 間質性肺炎 C. 肝機能障害 D. ショック（アナフィラキシー） E. 光線過敏症  
F. 第 1 G. 指定第 2 H. 第 2 I. 第 3 J. 2.6 K. 2.7 L. 2.8

問 3. 【リスク区分等の変更があった医薬品（トロキシピド配合剤イノセアバランス）】

成分・分量：トロキシピド 300mg、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 6mg、ロートエキス 3 倍散 C 90mg、炭酸水素ナトリウム 960mg、ケイ酸マグネシウム 720mg、沈降炭酸カルシウム 684mg 配合

効能・効果：胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、吐き気（胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気）、嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多

- (1) [受診勧奨]「胃痛」の効能・効果を持つロートエキス配合剤であることにも配慮して、受診勧奨が適当なら○、セルフメディケーションが可能なら×を記入しなさい。

- ① 食後に胃の辺りに不快感や膨満感が突然起こり、げっぷをすると症状が改善するような場合もある。それは身体を動かすと顕著になるが、安静にしていれば数分、長くても 15 分以内に治まる。（狭心症のおそれ）
- ② 上腹部が突然痛み出し、一時的な吐き気や嘔吐の後、痛みが右下腹部に移ってきた。（虫垂炎のおそれ）
- ③ しばしばみぞおちに焼け付くような痛みを感じる。最近は疲労感、脱力感、軽度のたちくらみ等が気になっている。（胃・十二指腸潰瘍とそれによる貧血のおそれ）
- ④ 服用後 1 時間以上経っているが、痛みのおさまる気配がない。（手術の必要な重篤な疾患のおそれ）

- (2) [医薬品] 適語を選択肢から選んで記号で答えなさい。

《商品の特徴》荒れた胃の粘膜の修復を促進する（ ① ）をはじめ、過剰の胃酸を中和する（ ② ）、胃酸の分泌を抑える働きがある（ ③ ）などを配合した胃腸薬。

《主な使用上の注意》服用中は授乳を避けること、「( ④ )、心臓病、緑内障の診断を受けた人」、「排尿困難のある人」は相談することとされている。重篤な副作用に「ショック（アナフィラキシー）」、「( ⑤ )」、服用後に「( ⑥ )、異常な乳汁分泌がみられた場合」が認められた場合には服用を中止し受診をお勧めする。

A. トロキシピド B. ロートエキス C. ケイ酸マグネシウム D. 甲状腺機能障害 E. 腎臓病 F. 間質性肺炎  
G. イレウス様症状 H. 肝機能障害 I. 体重増加 J. 生理の周期や経血量の変化 K. 異常な発汗

5. 平成 25 年度第 2 講座『頭が痛い』編の実施研修例（確認テスト）

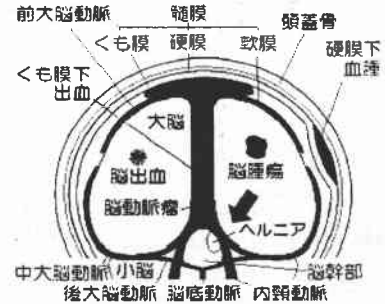
平成 25 年度 登録販売者生涯学習研修確認テスト 第 2 講座『頭が痛い』

発熱をはじめとするかぜの随伴症状を伴う頭痛は、基本的に本講座では扱いません（主に『風邪様症状』で扱う）。

問 1. 【受診勧奨】受診勧奨が適当と思われる症状には○、セルフメディケーション可能なら×を記入して下さい。

(1) 受診を勧めるべき生命に関わる又は緊急性の高い重大な頭痛ではないか？

- ① 今朝、大声で笑った瞬間、頭の中で「ズン！」と衝撃を感じ、軽い頭痛が持続している。「くも膜下出血は、突然ハンマーでたたかれたような激痛」と、テレビで紹介されていたので、くも膜下出血ではないと思うのだが・・・。（くも膜下出血のおそれ）
- ② こんなに痛い頭痛は初めて。（頭蓋内で重い疾病が起こったおそれ）
- ③ 日を追うごとにだんだん頭痛がひどくなっている。（頭蓋内の疾病が悪化しているおそれ）
- ④ 息んだ時や、早朝に頭痛が起こる。（頭蓋内圧亢進のおそれ）
- ⑤ 急に眼が痛んで見えにくくなり、同時に頭痛や吐き気も起こった。眼も充血。（原発閉塞隅角緑内障＝いわゆる急性緑内障のおそれ）

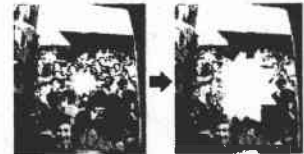


(2) その他、受診を勧めるべき頭痛ではないか？

- ⑥ 今までになかった頭痛を感じ、片方の目が一時的に真っ暗になった。（一過性黒内障のおそれ）
- ⑦ 片目の奥（眼窩部周辺）が 2 時間前後、日に数回、激しく痛むと同時に、痛む側の目が充血して涙が出る。（群発頭痛のおそれ）
- ⑧ 最近、頭痛が気になり始めたのだが、今日は片足にしびれも感じている。1 か月ほど前、頭をぶつけたことと関係あるだろうか？（慢性硬膜下血腫のおそれ）
- ⑨ 頭痛薬を頻繁に使用していて、「片頭痛」や「片頭痛」と「緊張型頭痛」の混合したような症状が、1 ヶ月に 15 日以上起こっている。（薬物乱用頭痛のおそれ）

問 2. 【セルフメディケーションでも対応できる頭痛】空欄に当てはまる言葉を下欄から選んで下さい。

・片頭痛は、ストレスからの解放時、反動で血管が（ ① ）、周囲の神経を刺激して起こる。人込み、強い光若しくは臭い等の刺激、女性ホルモンの変動又はチョコレートやワイン等の過剰摂取もきっかけになる。多くは（ ② ）痛みで、重度になる場合もある。頭を動かすと痛みが（ ③ ）、吐き気や嘔吐を（ ④ ）、光や音に過敏になる。「閃輝暗点」という前触れ症状がみられることがある。発作頻度が少ない軽症の人は、解熱鎮痛薬で対応可能な場合が多い。



チカチカ・ギザギザしたものが見える前触れ症状の「閃輝暗点」

・緊張型頭痛は、ストレス等によって、背中から肩にかけての筋肉が緊張するために、その周囲にある神経が刺激されて起こる。多くは（ ⑤ ）痛みで、光過敏や音過敏はあってもどちらか一方のみ。吐き気や嘔吐を（ ⑥ ）、めまいや食欲不振を起こすことがある。急性期の大半は、解熱鎮痛薬で対応が可能。

- A. 収縮状態から急激に拡張し    B. 拡張状態から急激に収縮し    C. 片側がズキズキと脈打つような  
D. 圧迫感又は締め付け感のある    E. 強まる    F. 楽になる    G. 伴ったり    H. 伴うことはないが

問 3. 【一般用医薬品の主作用の特徴】

(1) 解熱鎮痛薬の成分の主作用の特徴に対する正しい成分を下欄から選んで下さい。

- ① 作用発現が早く、解熱・鎮痛・抗炎症作用がある。
- ② 作用発現が早く、持続時間も長い。抗炎症作用はほとんどない。
- ③ 作用発現は比較的遅いが、解熱・鎮痛・抗炎症作用は強い。
- ④ 脳細動脈に直接作用して脳血管を収縮させ、その抵抗性を増加して脳血流量を減少する。
- ⑤ 神経の反射をおさえ、筋肉の異常な緊張やこりを除いて痛みをやわらげる。

- A. メトカルバモール    B. カフェイン    C. イブプロフェン    D. アセトアミノフェン    E. アスピリン



(2)下の表は「頭痛」の効能・効果を持つ、承認基準に基づく漢方製剤の例を適応体力ごとにまとめたものです。①～⑤の処方を下欄から選んで下さい。(処方の意図をよく理解した上で選薬しましょう)

体力充実	比較的体力がある	体力中等度	やや虚弱	体力虚弱
←	( ① )	川芎茶調散		→
←	( ② )	通導散、桃核承気湯	←	
← 大柴胡湯	←	( ③ )	呉茱萸湯、半夏白朮天麻湯、苓桂朮甘湯	→
		( ④ )	→	桂枝人参湯
		( ⑤ )	←	

A. 葛根湯 B. 当帰四逆加呉茱萸生薑湯 C. 釣藤散 D. 五積散 E. 五苓散 F. 五淋散

問4.【患者情報確認・生活スタイル】解熱鎮痛成分(COX阻害成分)を配合している解熱鎮痛薬の使用上の注意について適当な言葉を下欄から選んで下さい。ただし、選択肢は複数回選択することが出来ます。

- ・( ① )及びイブプロフェンの配合剤には、使用上の注意に「15歳未満の小児」、「出産予定日12週以内の妊婦」は服用してはならない旨、記載されている。
- ・( ② )として1回分量100mg以上を含有する配合剤、アスピリン、アスピリンアルミニウム及び( ③ )は、「授乳中の人」は相談するよう記載されている。
- ・( ④ )及びサリチルアミドの配合剤には、「水痘(水ぼうそう)若しくはインフルエンザにかかっている又はその疑いのある乳・幼・小児」に使用する場合には、相談するよう記載されている。
- ・一般用の解熱鎮痛成分のうち、とりわけ( ⑤ )は、代謝する酵素がアルコールの代謝酵素と同じなので、お酒を常飲している人では代謝が促進されて効果が減弱するといわれている。
- ・催眠鎮静成分のアリルイソプロピルアセチル尿素又は( ⑥ )の配合剤は、眠気があらわれるおそれがあり、「乗物又は機械類の運転操作をしないこと」との記載がある。車の運転や、高所作業に携わる人は服用を避ける必要がある。イブプロフェン製剤にも記載がみられる。
- ・共通の重篤な副作用として、「ショック(アナフィラキシー)」、「皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)」、「中毒性表皮壊死融解症」、「ぜんそく」が記載されている。その他、アスピリン、アスピリンアルミニウムには肝機能障害及び( ⑦ )、アセトアミノフェンには肝機能障害及び( ⑧ )、イブプロフェンには肝機能障害、( ⑨ )及び( ⑩ )の記載が加わる。
- ・「心臓病、腎臓病、肝臓病、胃・十二指腸潰瘍」の診断を受けた人は相談するよう記載されている。承認基準外のイブプロフェン製剤は、「全身性エリテマトーデス、( ⑪ )」も加わり、「胃・十二指腸潰瘍」については、「( ⑫ )、クローン氏病」とともに、罹患歴のある人に注意が示されている。

- A. アスピリン、アスピリンアルミニウム B. エテンザミド C. アセトアミノフェン D. イブプロフェン  
E. 無水カフェイン F. カフェイン水和物 G. プロモバレリル尿素 H. 腎障害 I. 再生不良性貧血  
J. 潰瘍性大腸炎 K. 無菌性髄膜炎 L. 混合性結合組織病 M. 急性汎発性発疹性膿疱症

問5.【アドバイス】次の文章が正しいものには○を、誤っているものには×を、( )の中に記入して下さい。

- ① 痛み止めは、なるべく一口でも何か食べてから飲んで下さいね。
- ② 片頭痛の場合には、肩や首の回りの筋肉の緊張をほぐす「運動療法」も効果的です。
- ③ 緊張型頭痛の場合には、こめかみを軽く圧迫したり、冷やしたりするのも効果的です。
- ④ 慢性頭痛のある人は、症状が出た時だけでなく、毎日1回でよいので予防的に服用しておきましょう。
- ⑤ 片頭痛の人はマグネシウムが不足しないよう、大豆製品、魚介類、海藻、木の実の摂取を心がけましょう。

平成 25 年度 登録販売者生薬学習研修確認テスト 第 2 講座『頭が痛い』正答と解説

問 1. 【受診勧奨 (病名を口にしない!)】 医療機関への受診が必要かどうかを振り分ける。【答: すべて〇】

◆頭痛のメカニズム (骨や脳実質は痛みを感じない)

- ①頭蓋内で痛みを感じるのは、静脈洞、脳硬膜及び脳底部等に分布する動脈並びに骨膜で、これらの痛覚感受部位に炎症が起こった、圧迫された、引っ張られた、拡張した等の場合に関連痛として痛みを感じる。
- ②頭部、頸部の筋肉が持続的に収縮している場合。
- ③頭蓋から出てくる脳神経や上部頸髄を出る脊髄神経が圧迫された場合。

◆一般外来での頭痛診断における「最悪」、「増悪」、「突発」の質問の有用性

Q1「これまでで最悪の頭痛か」、Q2「増悪しているか」、Q3「突然発症か」に非該当の症例は危険な頭痛はなかったというデータがある。(馬杉綾子, 第 11 回日本総合診療医学会)

- ・①～③では、「最悪」、「増悪」、「突発」に関する用語で『国際頭痛分類 第 2 版』を検索。
- ・①～④では、直接命に係わるか、間接にそれにつながりうる病気に下線を引いた。

①「突発」、「新規の急性頭痛」、「雷鳴頭痛\*」で検索⇒くも膜下出血、脳内出血、下垂体卒中、脳梗塞、脳静脈血栓症、一過性脳虚血発作 (TIA)、未破裂囊状脳動脈瘤、頭蓋内圧の亢進、頸動脈又は椎骨動脈の解離 (顔面又は頸部痛)、頸・舌症候群 (舌感覚異常も) 等。くも膜下出血は、脳動脈瘤や脳動静脈奇形から出血するが、その出血量が少ないと血管の収縮と痛蓋によって止血され、多くは吐き気を伴うズキズキする頭痛は、1~2 日で治まる。しかし、適切な治療を受けないと 24 時間以内をピークに再出血しやすく (6 か月以内⇒50%)、その場合の死亡率は非常に高い。また、くも膜下出血後第 4~14 病日に脳主幹動脈で可逆的な狭窄 (脳血管攣縮) が起こり、血流障害や脳梗塞を起こすことがある。

※: “雷鳴頭痛”とは、発症後 1 分以内にピークとなる突然の激しい頭痛。

②「重度 (痛み)」、「雷鳴頭痛」で検索⇒くも膜下出血、脳内出血、下垂体卒中、未破裂囊状脳動脈瘤、脳腫瘍、脳静脈血栓症、頸動脈又は椎骨動脈の解離、頭蓋内感染症 (髄膜炎、脳炎、脳膿瘍)、心筋虚血等。

③「増悪」、「進行性」で検索⇒脳腫瘍、癌性髄膜炎、頭蓋内感染症 (髄膜炎、脳炎、脳膿瘍)、脳静脈血栓症、硬膜下血腫等が挙がる。身体活動により増悪する頭痛の原因には高血圧性脳症\*、高血圧性クリーゼ (高血圧性緊急症)、心筋虚血等。特定の薬品や食品摂取後に身体活動をする事によって増悪する頭痛もある。

※: 中等度程度の単なる高血圧では、血圧変動と頭痛の有無の間に明らかな関係は認められていない。

頭を 1 秒間に 2~3 回の早さで水平方向に回旋させたときの頭痛の増悪 (Jolt accentuation of headache) がみられなければ、かなりの確率で髄膜炎を否定できる。頭痛・発熱・嘔吐に加え、もしこれがあったら受診勧奨が無難。

④頭蓋内は容積一定なので、頭蓋内圧が上昇すると、痛覚受容体への刺激で頭痛、嘔吐中枢の圧迫で嘔吐を起こす。脳ヘルニアによって呼吸中枢が障害を受けると呼吸麻痺等、それ自体が死因になりうる。咳や息み、早朝は頭蓋内圧が亢進しやすく、症状が出やすい。原因になりうる脳腫瘍、水頭症 (主に乳幼児)、脳浮腫 (持続的な高血圧、脳静脈血栓症、頭蓋内の出血・炎症、中毒等で起こる) もまた重大である。

⑤眼圧の上昇に伴って視神経が障害される。適切な処置を急がないと急速に視野が失われて、数日で失明するおそれがある。慢性の場合には、明りを見るとその周りに虹が見える (虹視症) こともある。

⑥脳卒中の前触れでもある一過性脳虚血発作 (TIA) や頸動脈とその分枝の動脈が優されて失明の原因にもなる巨細胞性動脈炎\*等により、眼を栄養する血流が一時的に途絶えたと考えられる。

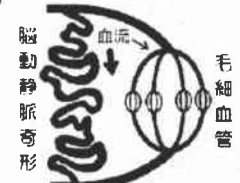
※: こめかみ付近の浅側頭動脈の怒張から「側頭動脈炎」とも、主に 60 歳以上、頭痛は夜間に悪化しやすい。

⑦発作は 15~180 分間持続し、頻度は 1 回/2 日~8 回/日、頭痛と同じ側に結膜充血又は流涙、鼻閉又は鼻漏、前頭部及び顔面の発汗、縮瞳又は眼瞼下垂、眼瞼浮腫、落ち着きのなさや興奮した様子の内、1 つ以上を伴う。QOL は著しく低下する。原因は未解明で、OTC では効果がない。トリプタン系薬剤の皮下注射は有効率が高い。

⑧頭部外傷により脳と硬膜を繋ぐ橋静脈で少しずつ出血して血腫を形成。通常 1~2 ヶ月して脳を圧迫し、頭痛、片麻痺や痺れ、痙攣、失語症、認知症や意欲の低下等が現れる。頭痛や嘔吐等の頭蓋内圧亢進症状は、若年者では出やすいが、高齢者では脳が萎縮していて現れにくく、認知症などの精神症状、失禁、片麻痺等が主症状。

⑨同じ日の中でさえも、片頭痛様の特徴から緊張型頭痛の特徴へと特異なパターンの変化をしばしば示す。

大塚製薬脳血管 3D イラスト



脆いため出血の原因になる他、バイパスして脳虚血症状の原因にも。



脳動脈瘤 出血部の痛蓋

問2. 【一般用医薬品でも対応できる頭痛】〔答:①A, ②C, ③E, ④G, ⑤D, ⑥H〕

片頭痛は、服用が遅れると十分な効果が得られない。

緊張型頭痛に医療機関では、「鎮痛薬」をはじめ、「筋弛緩薬」、「抗うつ薬」、「抗不安薬」等が処方される。

問3. 【解熱鎮痛成分の主作用の特徴】

(1) 〔答:①E, ②D, ③C, ④B, ⑤A〕

【作用の特徴を知る手掛かり:  $T_{max}$  (最高血中濃度到達時間),  $C_{max}$  (最高血中濃度),  $T_{1/2}$  (生物学的半減期)] 薬物投与後、 $C_{max}$  になるまでの時間を  $T_{max}$ , その濃度が半減する時間を  $T_{1/2}$  と表す。「速効性」には  $T_{max}$ , 「持続性」には  $T_{1/2}$  が参考になる。ただし、アスピリンのように代謝物(サリチル酸)の代謝物(ゲンチジン酸)にも作用があるような薬物では、アスピリンそのものの  $T_{1/2}$  だけでは評価できない。

(2) 〔①E, ②A, ③B, ④D, ⑤C〕「しぼり」に注意して選択しましょう。

問4. 【患者情報確認・生活スタイル】〔A, ②E, ③D, ④B, ⑤C, ⑥G, ⑦I, ⑧M, ⑨, ⑩H, K, ⑪L, ⑫J〕

① インフルエンザ脳症やライ症候群のリスクを避けるため、「15歳未満の小児」に対する

制限は、サザピリン及びサリチル酸ナトリウムについても同様。

解熱鎮痛薬は成分によらず、「妊婦又は妊娠していると思われる人」は相談するよう記載されているが、妊娠後期の投与に関して医療用の添付文書には、アスピリンで「妊娠期間の延長、動脈管\*の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。(省略) 患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告もある。」、イブプロフェンで「妊娠後期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている」を理由に投与しないよう記載されている。また、カフェイン類には「胎盤を通過し、また母乳中に容易に移行するので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には長期運用を避けること」とある。



※: 動脈管と卵円孔は肺機能の未熟な胎児に必要なバイパスで、出生前の収縮や早期閉鎖が様々な問題を引き起こす。

- ② 母乳中への移行が認められているため「相談すること」になっている。カフェインは食品等にも含まれるため、総摂取量が継続して多くならないよう注意する必要がある。カフェインの半減期は、通常の成人が約 3.5 時間であるのに対して、乳児では約 80 時間と非常に長く、頻脈、不眠を起こさせるおそれがある。
- ③ 代謝後にサリチル酸にはならないが、アスピリンと同じサリチル酸系であるため、小児の用法がある一般用解熱鎮痛成分には、アセトアミノフェン、エテンザミド、サリチルアミド、イソプロピルアンチピリンがある。
- ④ アルコールは薬物の吸収を促進したり、代謝に影響を及ぼすことがあり、副作用や毒性を増強するおそれがあるため、承認基準に基づく解熱鎮痛薬には成分によらず「服用前後は飲酒しないこと」と明記されている。
- ⑤ 風邪薬(アセトアミノフェン配合)とアルコールを同時に大量摂取させて死に至らしめたとされる保険金殺人事件で有名になった。代謝物の N-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンが肝細胞壊死を招き、肝障害を起こす。
- ⑥ 直接「頭痛」の効能・効果を持っていないメトカルバモール(骨格筋痙攣弛緩成分)製剤にも、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるため、同様の注意が記載されている。

問5 【アドバイス】〔①○, ②×, ③×, ④×, ⑤○〕

- ① 解熱鎮痛薬には、COX 阻害成分やカフェインが配合されており、胃腸障害を防ぐため空腹時の服用は避ける。
- ② ⇨ ③ 説明が反対。片頭痛は精神的ストレスから解放された後や血管拡張作用のある食物やアルコールを摂取した後等の血管拡張が原因。刺激を避け、安静を保つことが第一。「いつ、どの程度の頭痛が起こったか」を記録する「頭痛の日記」は、ストレスの原因を探るのに役立つ。
- ④ 薬物乱用頭痛に陥らないように、服用回数は月 10 回以内とし、できるだけ複合剤は避けた方がよい。

参考文献: 南江堂『今日の OTC 薬』、『脳卒中治療ガイドライン 2009』(日本脳卒中学会)、『慢性頭痛治療ガイドライン』(日本頭痛学会 HP)、国際頭痛分類 第 2 版日本語版、『代表的な神経内科の病気「頭痛」～頭痛の仕組み』(日本神経学会 H.P.)、『きょうの健康 2003.1』(NHK 出版)/大塚製薬脳血管 3D イラスト H.P./① 秋田県立脳血管研究センター H.P./『慶應義塾大学病院 医療・健康情報サイト～くも膜下出血、脳動脈瘤奇形、脳動脈瘤』/② 『細菌性髄膜炎の診療ガイドライン』(日本神経感染症学会)/③ ⑤ 日本眼科学会 H.P.、日本眼科医会 H.P.、参天製薬『緑内障ハデマニアル改訂第 3 版』/④ ⑥ 難病情報センター H.P.『側頭動脈炎』/⑦ ⑧ 『脳神経外科疾患情報ページ～慢性硬膜下血腫』/⑨ 『きょうの健康大百科』、『きょうの健康 2004.3』(NHK 出版)/⑩ ⑪ ⑫ 一般用及び医療用医薬品添付文書『一般用漢方製剤承認基準』(厚生労働省)/⑬ ⑭ 日本小児循環器学会雑誌 第 28 巻 第 5 号、一般用及び医療用医薬品添付文書『一般用漢方製剤の添付文書等に記載する使用上の注意』、『かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について』(厚生労働省)、薬事日報社『一般用医薬品使用上の注意ハンドブック改訂版』

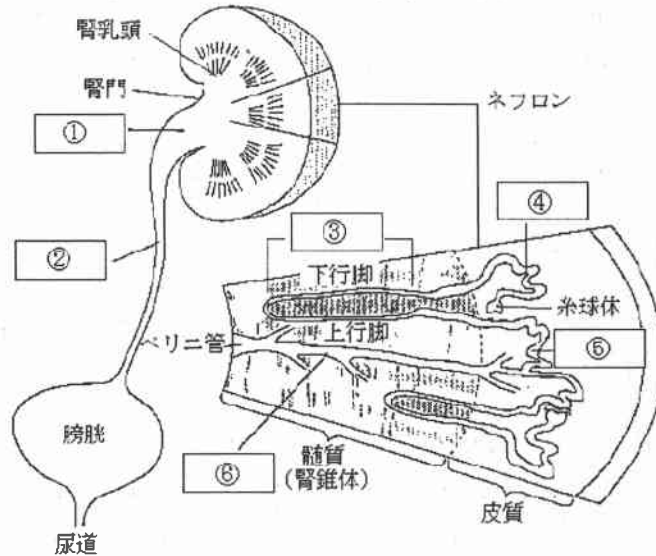
6. 一般用検査薬に関する研修例その1 (平成17年度実施)

問題 (一般用検査薬) 25問

空欄に入る適語を【下欄】から選び、記号を解答用紙にご記入ください。(記号の使用は全て1回のみ)

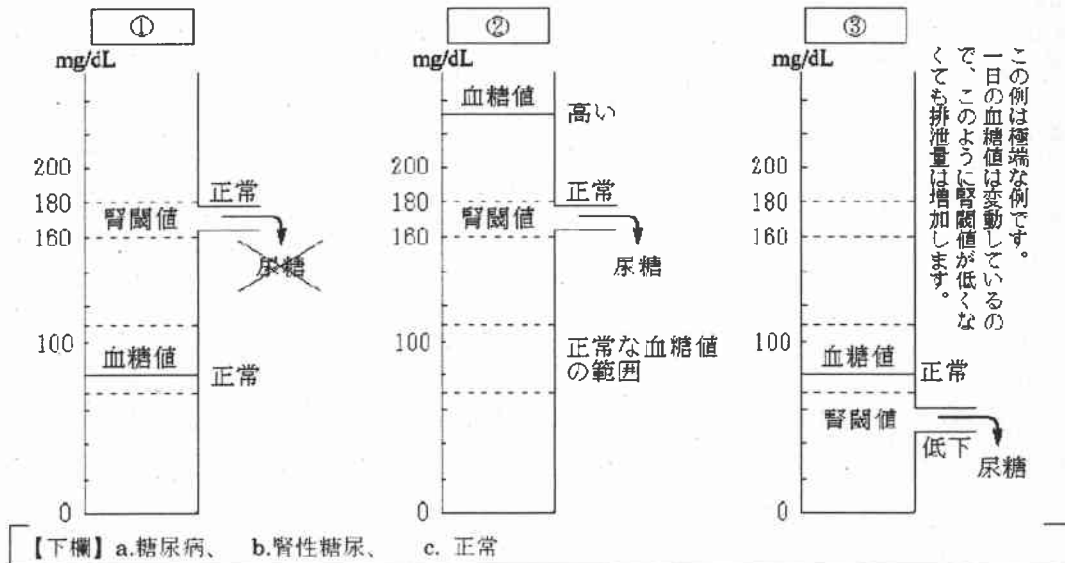
1. 腎臓の構造

- 【下欄】
- a. 近位尿細管
  - b. 遠位尿細管
  - c. ヘンレ係蹄
  - d. 腎盂
  - e. 尿管
  - f. 集合管



2. 尿糖と血糖値の関係

尿細管再吸収が可能な血糖値を腎閾値と呼び、下図を参考にすれば、糖の排出口の高さを示す。血糖値が高い糖尿病のように、血糖値が腎閾値を越えると尿糖が排泄される。また、体質などで腎閾値が低い場合も尿糖が排泄される。(検査では膀胱に蓄えられた尿糖により、平均値を調べている点に注意！)



3. 尿の生成と尿たん白試験紙法

糸球体濾液は ( ① ) を通過する間に水とブドウ糖、低分子たん白、電解質、アミノ酸などが再吸収され、老廃物の尿素、( ② )、薬物などは再吸収されないで尿中に排泄される。

尿たん白検査では、腎機能の低下を知るために、再吸収されずに尿中に排泄される低分子たん白のうちの ( ③ ) を ( ④ ) により検出する。

- 【下欄】 a. 尿細管、b. 集合管、c. ビリルビン、d. クレアチニン、e. アルブミン、f. グロブリン、g. フェノールフタレイン (PP)、h. テトラブロムフェノールブルー (TBPB)

#### 4. 尿糖検査用試験紙

原則として ( ① ) で検査することになっている。

検体に洗剤や消毒剤に含まれる酸化剤が混入すると偽陽性を示すことがあることから、一般用尿糖試験紙の添付文書では、「採尿に関する注意」として

「洗剤や消毒剤などが残っている採尿コップを使用すると、多めの尿糖が検出されたような結果が出る場合があります。」

また、還元剤が混入すると偽陰性を示すことがあることから、「判定に関する注意」として

「尿中に多量の ( ② ) があると判定が少なめに出る場合があります。」

のような記述がある。

陽性の場合に疑われる疾患のうち高血糖を伴うものに ( ③ )、二次性糖尿 ( 肺炎、肝炎、甲状腺機能亢進症、副腎機能亢進症等)、高血糖を伴わないものに ( ④ )、ネフローゼ症候群 ( 続発性腎性糖尿)、妊娠性腎性糖尿、Fanconi 症候群、重金属中毒、薬剤糖尿 ( 主に副腎皮質ステロイド剤) などがある。飲酒後、過食後、ストレス後にも通常より多くの糖が検出される。

【下欄】 a. 食後 1～2 時間の尿、b. 早朝尿 ( 起床直後の尿)、c. フラノクマリン、d. ビタミン C、e. カリウム、f. 糖尿病、g. 腎性糖尿

#### 5. 尿たん白検査用試験紙

原則として ( ① ) で検査することになっている。

検体に洗剤や消毒剤に含まれる第 4 級アンモニウム塩 ( 塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの陽イオン性界面活性剤ファブリーズなどにも除菌目的で入っているらしい) が混入すると偽陽性を示すことがあることから、一般用尿糖試験紙の添付文書では、「判定に関する注意」として

「洗剤などが残っている採尿コップを使用すると、( ② ) の尿たん白が検出されたような結果が出る場合があります。」

のような記述がある。

陽性の場合に疑われる疾患には、( ③ )、ネフローゼ症候群、膀胱炎、尿路感染などがある。激しい運動後、入浴後、興奮後、発熱時、妊娠中にも陽性を示す場合がある。

【下欄】 a. 食後 1～2 時間の尿、b. 早朝尿 ( 起床直後)、c. 多め、d. 少なめ、e. 腎炎、f. 肝炎

#### 6. 妊娠検査薬

妊娠すると形成される ( ① ) の中の絨毛細胞から ( ② ) (hCG: human chorionic gonadotropin) が分泌される。妊娠検査薬は尿中に出現する hCG を検出する。

次のような場合、( ③ ) の判定がでることがあります。	次のような場合、( ④ ) の判定がでることがあります。
閉経期の場合 hCG 産生腫瘍の場合 ( 絨毛上皮腫など) 性腺刺激ホルモン剤などの投与を受けている場合 高度の糖尿、蛋白尿、血尿などの場合	生理の周期が不規則な場合 使用者の思い違いにより日数計算を間違えた場合 妊娠の初期で尿中 hCG 量が充分でない場合 異常妊娠の場合 ( 子宮外妊娠など) 胎児異常の場合 ( ( ⑤ )、稽留流産など) 胞状奇胎などにより大量の hCG が分泌された場合

【下欄】 a. 黄体 b. 胎盤 c. 黄体ホルモン d. ヒト絨毛性腺刺激ホルモン e. 陰性 f. 陽性  
g. 先天性異常 h. 胎内死亡

一般用検査薬

【解答】25問

1. ① d. 腎盂 ② e. 尿管 ③ c. ヘンレ係蹄 ④ a. 近位尿細管 ⑤ b. 遠位尿細管 ⑥ f. 集合管

ヘンレ係蹄は Henle's loop である。「ループ系利尿薬」とは、ここに作用することが名前の由来。

2. ① c. 正常 ② a. 糖尿病 ③ b. 腎性糖尿

尿糖の検出＝高血糖ではないことを確認した。

血糖値は血液検査によって調べなくてはならない。血糖値は変動するので、1日のうちで腎閾値を上回る時間がある場合は、そのとき生成される尿中には糖が検出される。

図ではこの原理を説明するために、血糖値が明らかに腎閾値を上回る場合を示した。しかし、血液検査をしたその時点での結果が腎閾値より低い場合でも、1日の変動の中で腎閾値を上回る時間があれば、そのとき生成される尿中には糖が検出される。

3. ① a. 尿細管、② d. クレアチニン、③ e. アルブミン、④ h. テトラブロムフェノールブルー (TBPB)

4. ① a. 食後1～2時間の尿、② d. ビタミンC、③ f. 糖尿病、④ g. 腎性糖尿

糖尿病、食事性糖尿、腎性糖尿、二次性糖尿、一過性糖尿などの分類用語が存在するが、医師薬出版の医学大辞典によると「糖尿病とは、持続的な高血糖を言う。」「元来、糖尿病でない糖尿を食事性糖尿という」とある。血糖はもともと変動するものであり、閾値が低い場合にせよ、一時的に異常に高血糖になるにせよ、それは確かに持続的ではなく、かつ食後に起こる現象である。

テキスト P262 表3で高血糖を伴うか否かで分類しているのは閾値を問題にしたからであろうが、この場合、薬剤糖尿（ステロイド剤の投与など）が「高血糖を伴わない」方に分類されるのには疑問がある。副腎皮質ステロイド剤によるステロイド糖尿は食事による血糖値上昇が著しく、朝食前の空腹時血糖は高値を示さない場合が多いという。即ち食後の高血糖が特徴とされる。

薬剤糖尿を起こす可能性がある医薬品としてこの他、降圧利尿剤（チアジド系及びループ利尿剤）、βブロッカー、Ca拮抗剤、成長ホルモン、甲状腺ホルモン、卵胞ホルモンが挙げられる。

腎不全やネフローゼ症候群は糖尿病が原因のものが多く、透析に至る原因となる疾病の第1位は糖尿病らしい。

テキスト P262 表3に「高進症」とあるが、普通は「亢進症」である。

5. ① b. 早朝尿（起床直後の尿）、② c. 多め、③ e. 腎炎

6. ① b. 胎盤、② d. ヒト絨毛性腺刺激ホルモン、③ f. 陽性、④ e. 陰性、⑤ h. 胎内死亡

テキスト P266L2 [妊娠しているのに陰性または擬陽性と判定されることがある。]の「擬陽性」は「擬陰性」の間違いでしょう。

擬（まがひ）陽性、偽（にせ）陽性どちらも使うようです。

基本的にはテキストの一般用医薬品学概説の内容に沿っていますが、添付文書の「使用上の注意」に関する問題は『OTCハンドブック(学術情報流通センター)』も参考にしました。

研修委員長各位

平成21年度 登録販売者生涯学習研修会 確認テスト(第5講座) 参考情報

◎問1

A: テステーブ(塩野義)、新ウリエース Ga(テルモ) B: 新ウリエース BT(テルモ) C: ネオサンブーンルー  
フ錠(エーザイ)

◎問1〔②〕

○「パートナーへの感染を避けるために、本品の使用中は性行為を避けましょう」、「本剤を使用中は、患  
部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないようにしましょう」と記載されているのはロートのフレディ  
CC。

○ロートのフレディCC錠の方は避妊用ラテックスゴム製品への配慮は不要。配慮が必要なのは大正の  
メイトリート(坐薬)、メイトリートクリーム、ロートのフレディCCクリームで、ロート製薬からはクリームは  
入浴等により洗い流せば心配ないとのコメントをいただいた。

○膣坐剤のラテックス製品に対する配慮が必要な適用後の期間

- ・大正製薬からは目安となる期間は提示していただけなかった。
- ・医療用フロリド膣坐剤 100mg(硝酸ミコナゾール)を発売している持田製薬株式会社に問い合わせたところ、米国の Wolters Kluwer 社『Drug Facts and Comparisons』から関連記述を紹介して下さった。大変価値のある情報だと思われるので、解説中に紹介させていただいた。

「The base used in some of these formulations may interact with (weaken) certain latex products, such as condoms or diaphragms. Concurrent use (within 72 hours) is not recommended. [これら配合の一部で使用される基剤が、コンドームやベッサリーなどの特定のラテックス製品に影響を及ぼす(脆弱化)。同時使用(72時間以内)は推奨されない。]」

○ポリウレタン製への影響について

- ・大正製薬は、「コンドームという広い括りで同様の扱いを」とのこと。
- ・医療用フロリド膣坐剤 100mg を発売している持田製薬株式会社は、ポリウレタン製のものについての情報は無いとのこと。
- ・ゼリヤ新薬のドルマイコーチも外陰部そう痒症の効能効果(アトピー性皮膚炎とともに、制度改正に伴って、削除されるとのこと)に対応して、ラテックス製品に対する注意が記載されている(た)ので、問い合わせたがポリウレタンに対しては「大丈夫だと思う」との回答。

◎問4②

メンフェゴール入りゼリー付きコンドームは、オカモト『epoca』。

平成21年度 登録販売者生涯学習研修会 確認テスト(第5講座 ヘルスクエア関係、妊娠・避妊)

1. 【商品の選択】 次のケース①、②の各場合、下欄のA～Eのうちのお薬又は医療機器を選ぶのが適当ですか？  
(ただし、お客様にとって、必要最小限の購入負担で済むものをすすめるものとする)(各10点×2)

① 最近、洋式のトイレでおしっこをすると、いつも泡が水面を覆ってしまう。糖尿病だろうか？風邪をひいたとか、激しい運動をした、薬を飲んでいるということもない。とりあえず、自分で検査してみたい。

② 避妊薬が欲しい。彼はコンドームを好みません。壁外射精するから大丈夫だと言いますが、心配です。二人ともアレルギーの心配はありません。ちなみに、膣カンジダを坐薬で治療したところです。品名は覚えていません。

- A. 尿糖検査薬 B. 尿糖＋尿たん白検査薬 C. メンフェゴール錠 D. ラテックス製コンドーム  
E. ポリウレタンコンドーム

2. 【効能効果】 空欄に当てはまる用語を下欄から選びなさい。(各5点×4)

・尿たん白検査薬では、腎機能の低下を知るために、再吸収しきれずに尿中に排泄される低分子たん白のうち(①)をテラプロムフェナルブルー(TBPB)により検出する。  
・尿糖検査により、血糖異常を早期に発見できれば、網膜症や(②)などの合併症を防止することができる。

・妊娠すると形成される(③)の中の絨毛細胞から(④)(hCG: human chorionic gonadotropin)が分泌される。妊娠検査薬は尿中に出現するhCGを検出する。

- A. 黄体 B. 胎盤 C. 黄体ホルモン D. ヒト絨毛性腺刺激ホルモン E. アルブミン F. グロブリン  
G. 腎症 H. 肝炎

3. 【使用者背景】 空欄に当てはまる適語を下欄から選びなさい。(各5点×4)

・オートリジン(オルトリジン)が酸化されて呈色する尿糖検査薬を使用する場合、(①)を多く摂取している人は、陰性を示すおそれがある。  
・体内埋め込み型電子機器を使用している人は、生体インピーダンス法の(②)を使用できない。

・アボガド、バナナ、クリ、キウイフルーツにアレルギーがある人は、(③)製品でもアレルギーを起こすおそれがある。コンドームやベッサリー等の避妊具でも注意が必要なので、(④)製のものを選ぶ必要がある。

- A. ラテックス B. アクリル C. ポリウレタン D. カルシウム E. ビタミンC F. 酢酸 G. 体脂肪計 H. 体温計

4. 【副作用】 ①～②の副作用に対応する機器、成分を下欄から選びなさい。(各5点×2)

① 何度も続けて計測した場合、高めの値が示されるようになることがある。何人も連続して測る場合には少し時間を開けないと、健康な人を病人にしてしまう。

② 非イオン型界面活性剤で、発疹・発赤、かゆみ、刺激感があることがある。男性か女性に、薬や洗剤等によるアレルギーの既往歴がある場合には注意がいる。

- A. デジタル自動血圧計 B. 電子体温計 C. グリセリン D. プロピレングリコール E. メンフェゴール

5. 【相互作用】 次の①、②記述は正しいでしょうか？(各5点×2)

① 塩化ベンザルコニウム液で消毒したコップを使って採尿し、尿たん白検査薬で検査すると偽陽性になることがある。

② 高度の糖尿、蛋白尿又は血尿の場合、一般用妊娠検査薬による判定が偽陰性になることがある。

6. 【会話の中でできそうな例】 次の①～④記述は正しいでしょうか？(各5点×4)

① 尿糖検査薬で尿糖が陽性でも、血糖値が正常な場合がある。

③ 超音波による卵胞の観察によると、月経周期における低体温相最終日の急激な体温低下時に排卵が起こる。

② HbA1c は、ヘモグロビンに血中のブドウ糖が可逆的に結合したもので、解離するまでの時間が約24時間なので、検査前1日の血糖の状態を推定できる。

④ 経口避妊薬、コンドーム、IUD(Intra Uterine Device)等、各種の避妊方法は、前もって準備するもので、性交後に慌ててもどうにもならない。後悔先に立たず。



平成21年度 第5講座 ヘルスケア関係=左列 (正答と解説)

1. 【商品の選択】 使用者の主張や背景を考慮してお薬を選択.

〔① B〕 ・「糖尿病だろうか?」という本人の心配を酌むことも大事だが、「泡が水面を覆ってしまう」というのが、どのような病気が考えられるかである。排尿時の泡立ちは、どちらかと言えば、尿中のたん白が多かったり、ビリルビンが多い場合等に起こる。健康な人の尿の黄色は、ビリルビンによるもので、ビリルビンが多い場合には、肝臓や胆嚢の障害が疑われ、黄疸を伴ってくる。たん白を疑ってBを選ぶのが順当だと思われる。尿たん白検査薬は、主にアルブミンを検出するため、糸球体や心血管等の病変の発見には大変有効だが、その他のたん白が尿中出现する異常については、判定できない。発熱後や激しい運動の後では一時的に尿蛋白が多くなることもあるが、思い当たる所はないようなので、倦怠感が強いようなら受診することをすすめておく。\*参照→【実践問題集2:

p272「自分の健康状態を知る」I 尿試験紙検査 1. 検査項目-(3)蛋白質

A: テステーフ(塩野義)、新ウリエース Ga(テルモ) B: 新ウリエース BT(テルモ)

2. 【効能効果】 目的や作用を確認してもらいたい.

〔① E〕 ・試験紙上に仕掛けてあるクエン酸が尿で溶けると、pH2~3 で TBPB は黄色だが、たん白存在下では紫がcaつてくる。クエン酸が流れたり、アルカリで中和されると、たん白の存在と関係なく紫色を示す(偽陽性)。

TBPB の色	黄色	⇔	紫色
本来の変色域	~pH3		pH4~
たん白存在下	~pH2		pH3~

\*参照→【実践問題集2:p272「自分の健康状態を知る」I 尿試験紙検査 1. 検査項目-(3)蛋白質

〔② G〕 \*参照→【実践問題集2:p283「自分の健康状態を知る」III 血糖自己測定 1. 血糖自己測定の意義と有効性

3. 【使用者背景】 お薬の選択には使用者背景をも考慮する.

〔① E〕 ・ビタミンCは還元作用(相手を還元し、自分は酸化される)があるため、酸化還元反応に影響を及ぼしやすい。缶やPETボトルのお茶等に、お茶等の身代わりに酸化されるべく入れられているが、同様に o-トリジンの身代わりになって酸化されるため、陰性を示す可能性があると考えられる。\*参照→【一般用検査薬添付文書】。\*参照→【実践問題集2:p278「自分の健康状態を知る」I 尿試験紙検査 1. 検査項目-(4)尿糖

〔② G〕 ・ペースメーカー等の体内埋め込み型電子機器を使用している人は、生体インピーダンス法の体脂肪計等、生体に電流を流す機器は誤作動を起こさせるおそれがあるため、「ペースメーカーなど医用電気機器を装着されている方は使用しないでください。」との記載がある。一方、電子体温計は熱を測定しているため影響はない。\*参照→【実践問題集2:p306「家庭用ヘルスチェック器具」体脂肪計III測定時の注意、p311VI電子体温計1原理

4. 【副作用】 副作用情報は、情報提供の重要な柱.

〔① B〕 ・電子体温計は、何度も続けて計測した場合、熱に反応するサーミスタ部分の温度が上がり、値が高めに出ることがある。血圧計については、腕帯をつけたまま測りなすと、だんだん低い値が出ることが知られている。\*参照→【実践問題集2:p311「家庭用ヘルスチェック器具」家庭用血圧計IV測定時の注意⑦、VI電子体温計3注意

5. 【相互作用】 お薬の選択には相互作用をも考慮する.

〔① 正〕 ・検体に洗剤や消毒薬に含まれる第4級アンモニウム塩(塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの逆性石鹼)が混入すると、陽性を示すことがある。容器を洗ったり消毒して使う場合には、選択に注意がいる。(2. 【効能効果】〔①〕解説参照)\*参照→【体外診断用医薬品添付文書】。【実践問題集2:p272「自分の健康状態を知る」I 尿試験紙検査 1. 検査項目-(3)蛋白質、p281 I 尿試験紙検査 2. 採尿検査についての注意

6. 【会話の中のできそうな例】

〔① 正〕 ・尿糖の検出=高血糖とは限らない。健康な人は、一般に血糖値が 160~180mg/dL(糖排泄閾値)で尿中に糖が漏れ出てくる。健康な人の血糖値は、食後でもここまで上がらない。しかし、糖排泄閾値は人によって(日によっても)異なり、血糖値が正常なのに尿糖が出る人がいる。そのため、血糖値は血液検査によって調べなくてはならない。\*参照→【実践問題集2:p278「自分の健康状態を知る」I 尿試験紙検査 1. 検査項目-(4)尿糖

〔② 誤〕 ・ヘモグロビンにブドウ糖が不可逆的に結合したもので、検査前の約2ヵ月間の血糖状態を推定できる。\*参照→【実践問題集2:p258「自分の健康状態を知る」II 知っておきたい検査項目 3. 血糖値、ヘモグロビン HbA1c

平成21年度 第5講座 妊娠・避妊＝右列 (正答と解説)

1. 【商品の選択】 使用者の主張や背景を考慮してお薬を選択。

〔② C〕・i)「避妊薬が欲しい(彼がコンドームを嫌いだから)」、ii)「膣カンジダの治療をしたが、薬の品名は不明」という要素についてだが、一部の膣カンジダ外用薬には「パートナーへの感染を避けるために、本品の使用中は性行為を避けましょう」とか、「本剤を使用中は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないようにしましょう」と記載されている。治療中なら、性行為は避けるか、殺精子剤は使用せず、潤滑ゼリー等で粘膜への負担を軽くしてコンドームというのが適当な選択肢になるかもしれない。このケースでは、治療が済んでいるのでC。D,Eについては、膣カンジダ外用薬が油脂性基剤の場合、避妊用ラテックスゴム製品を劣化させるため、疑わしきは避ける方向で考える。クリームの場合は洗い流せば大丈夫だが、坐剤は、米国では「72 時間以内の使用は推奨されない」とされているようである。この点で、Eを大丈夫とする医薬品メーカーもあったが、コンドームメーカーは慎重で、相手の油脂性成分にもよるが、耐油性はDより高いものの、何しろ薄いので、お客様向けには「他のクリーム及びオイルは使わないでください」としている。\*参照→【一般用医薬品添付文書】、【実践問題集2:p326「女性の性機能を知る」Ⅲ妊娠、p332「妊娠・避妊関連商品を知る」Ⅳ男性用コンドーム】 C:ネオサンブーンルーブ錠(エーザイ)

医薬品等安全性情報 No.152(平成 11 年 2 月)

3 油脂性成分を基剤とする膣坐剤等の接触による避妊用ラテックスゴム製品の品質の劣化について

・膣カンジダ症で硝酸ミコナゾール膣坐剤による治療3日目の20代の女性に関する報告(外国)

パートナーとの性行為時、使用していたコンドームが破損した。破損したコンドームは、まるで使い古しのように見えた。後に患者は妊娠していることが判明した。

・コンドームの強度への影響に関する実験の概要

6種類のコンドームを包装から取り出して広げ、硝酸ミコナゾールを含有する膣坐剤を37℃にて、1時間接触させた後、膣坐剤を拭き取り、室温まで自然冷却した。コンドーム(25 個×6種類)は、ISO 規格にしたがって検査し、薬剤非接触群(100 個×6種類)と比較した。その結果、バースト圧・バースト容積ともに平均35%の低下がみられた。

2. 【効能効果】 目的や作用を確認してもらいたい。

〔③ B〕〔④ D〕・\*参照→【実践問題集2:p326「女性の性機能を知る」Ⅲ妊娠、p332「妊娠・避妊関連商品を知る」Ⅰ妊娠検査薬】

3. 【使用者背景】 お薬の選択には使用者背景をも考慮する。

〔③ A〕〔④ C〕・\*参照→【実践問題集2:p326「女性の性機能を知る」Ⅲ妊娠、p332「妊娠・避妊関連商品を知る」Ⅳ男性用コンドーム】

4. 【副作用】 副作用情報は、情報提供の重要な柱。

〔② E〕・メンフェゴールは、天然のテルペン油(植物油)からつくられた非イオン型界面活性剤の一種で、膣内で溶けて殺精子効果を発揮する。メンフェゴール入りゼリー付きコンドームも発売されている。C,Dともに、保湿性のあるアルコールだが、これらの脂肪酸エステルは非イオン型界面活性剤で、食品の乳化剤や化粧品分野で広く利用されている。参照→【ネオサンブーンルーブ錠(エーザイ)の添付文書】

5. 【相互作用】 お薬の選択には相互作用をも考慮する。

〔② 誤〕・高度の糖尿、蛋白尿、血尿などの場合、陽性を示すことがある。\*参照→【一般用検査薬添付文書】

6. 【会話の中にできそうな例】

〔③ 誤〕・超音波による卵胞の観察によると、低温相最終日と排卵日の一致率は30~60%に過ぎず、低温相最終日を中心に前後2~3日程度のずれが存在するといわれている。\*参照→【実践問題集2:p325「女性の性機能を知る」Ⅱ月経周期 4.月経周期に伴う性期外周期】

〔④ 誤〕・ピルによる性交後の対処法は、通称「モーニングアフターピル」と呼ばれる。性交が行われてから72時間以内と、さらにその12時間後に中用量ピルを服用することで避妊効果があると言われている。この適用法は「ヤッペ(Yuzpe)法」と呼ばれており、着床を阻害するものと考えられている。他、ダナゾール(子宮内膜症、乳腺症の薬)、IUDを用いた方法があるようである。婦人科に問合せの上、受診する必要がある(もちろん保険は適用されない)。あくまでも緊急事の実処法である。\*参照→【実践問題集2:p320「女性の性機能を知る」Ⅴ避妊】

7. 一般用検査薬として新たに販売可能となった場合の研修について（まとめ）

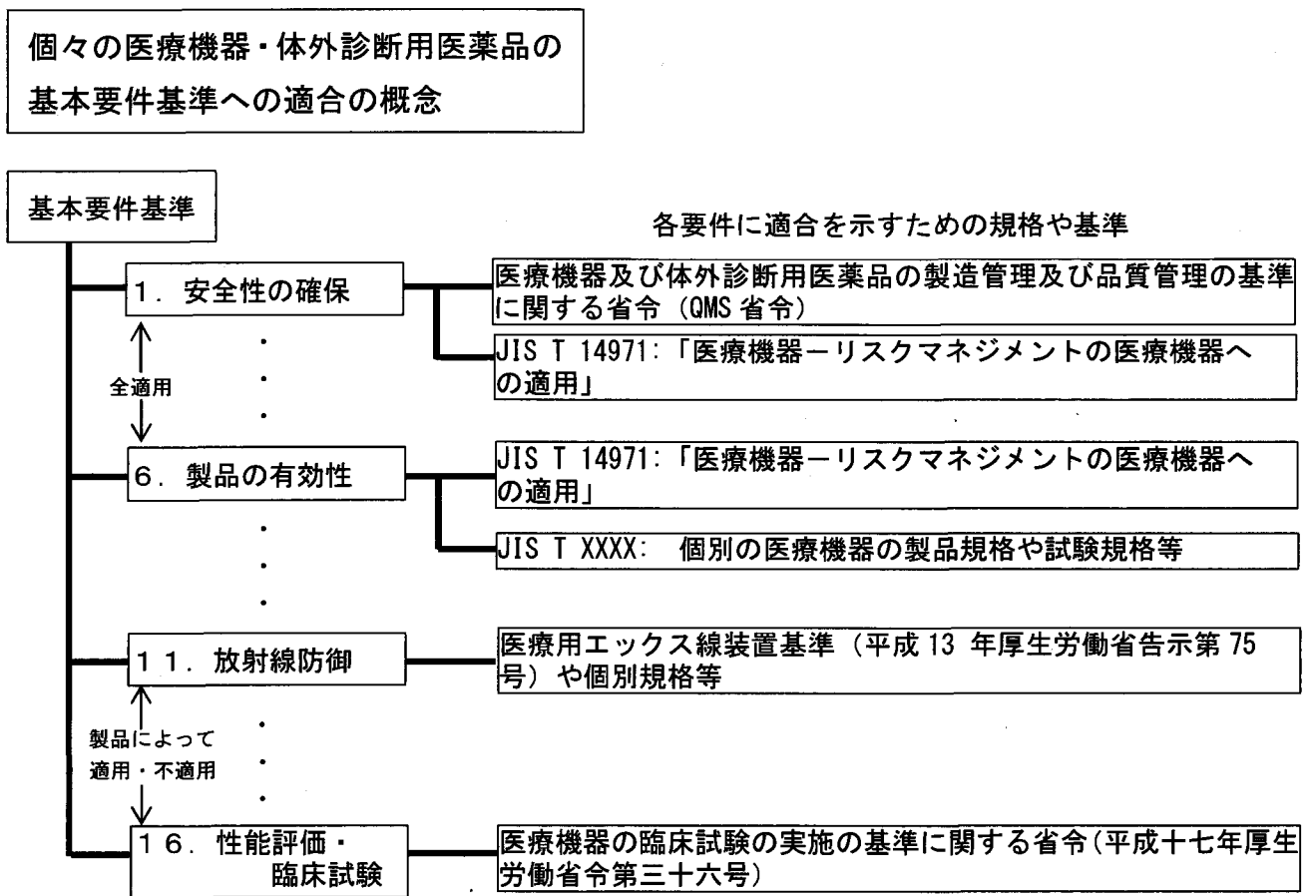
- これまでの実績に鑑みて、リスク区分変更医薬品については対応可能である。ただし、次のような課題がある。
- リスク区分の変更があった医薬品に関する研修の枠では短すぎる場合、研修枠を変更、若しくは、拡大する必要がある。
- 検査手順につき、検査薬モデルを使った情報提供が必要となる。関係機関の協力を得て、その環境を整備する必要がある。
- 検査結果から、適切な判断が導かれるように、チャートを使った情報提供が必要となる。関係機関の協力を得て、その環境を整備する必要がある。

## 基本要件基準の概要

- GHTF（国際医療機器整合化会議、日・米・欧・豪・加の5局）で2005年に定められた文書。
- あらゆる医療機器・体外診断用医薬品の使用を想定したときに、主に安全性を確保するために設計・製造上必要となる事項に関して、共通する要件を定めたもの。
- 基本的な要件は以下のとおり。
  1. 使用者・第三者・患者への安全性の確保
  2. 安全性の確保のための危険の管理（リスクマネジメント）
  3. 意図した性能や機能を発揮できること
  4. 製品の有効期間や耐用期間内において劣化等による影響を受けないこと
  5. 製品の輸送時や保管時に特性や機能が低下しないようにすること
  6. 製品の有効性が、危険性や不具合と比して上回ること。
  7. 製品の科学的特性等が問題ないこと。
    - 毒性及び可燃性、使用材料と生体組織、細胞及び体液との適合性、硬度・摩耗及び疲労等、汚染物質・残留物質の影響、等
  8. 微生物汚染等の防止
  9. 使用環境に対する配慮
    - 物理的特性に関連した傷害の危険性、外界からの影響又は環境条件に関連する危険性、使用中に接触する可能性のある物質・液体・ガスとの同時使用に関連する危険性、物質が混入する危険性、検体を誤認する危険性、他の製品との相互干渉に関する危険性、火災や爆発の危険性、等
  10. 測定又は診断機能に対する配慮
    - 十分な正確性、精度、安定性の確保、較正器又は標準物質を利用した測定値の保証、標準化された単位で結果を示すこと、等
  11. 放射線に対する防御
  12. 能動型医療機器（エネルギーを供給して動作する医療機器）に対する配慮
    - 電子プログラムを含めたシステムの信頼性・再現性の確保と故障から起こる危険性の排除、内部電源をもつ機器の動作安定性、外部電源による機器の動作安定性、異常警報の確保、電磁的な干渉の除去、電磁的な干渉の耐性、感電の防止、等
  13. 機械的危険性に対する配慮
    - 動作抵抗（動きやすさ、動きにくさ）・不安定性・可動部分に関連する機械的危険性、振動抑制、雑音抑制、エネルギー源に接続する部分の危険性
  14. エネルギーを供給する医療機器に対する配慮
    - 供給量の設定・維持、不適切な量の供給の防止・警告、制御・表示機能に関する明示
  15. 自己検査医療機器等に対する配慮
  16. 性能評価・臨床試験

○ 基本要件基準への適合について

- ・ 個々の医療機器・体外診断用医薬品に応じて、基本要件基準の各要件について、それぞれ適用となるもの、適用とならないものがある。どの医療機器・体外診断用医薬品でも必須となるものは基本的には全適用となる。
- ・ 適用となる要件を満たすためには、公知の規格（個々の医療機器の性能や試験方法等を定めた日本工業規格や国際規格等）や基準（QMS 省令、GCP 省令等）に適合することを示す必要がある。



薬事法第 23 条の 2 第 1 項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器の一部を改正する件（案）について

平成 26 年 8 月 20 日  
 医薬食品局審査管理課  
 医療機器・再生医療等製品審査管理室

改正の趣旨

「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号。以下「改正法」という。）の施行に伴い、「薬事法第二十三条の二第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器」（平成 17 年厚生労働省告示第 112 号。以下「告示」という。）について、必要な改正を行う。

改正の概要

（1）題名の改正

告示の題名を「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第二十三条の二の二十三第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器」に改める。

（2）指定高度管理医療機器

改正法による改正後の医薬品、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「法」という。）第 23 条の 2 の 23 第 1 項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する高度管理医療機器（以下「指定高度管理医療機器」という。）は、別表第 1 に該当するもの（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）であって、①及び②に掲げる要件の全てに適合するものとする。ただし、別表第 1 に該当する医療機器であっても、当該高度管理医療機器の形状、構造及び原理、使用方法又は性能等が既存の医療機器と実質的に同等でない場合はこの告示の規定は適用しない。

- ① 法第 41 条第 3 項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件基準」という。）に適合すること。
- ② 別表第 1 の基準及び基本要件基準の適合性に関する資料をアからウまでに掲げるところにより収集し、かつ、作成すること。
  - ア 当該資料を作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成すること。

イ アの調査又は試験において、認証申請に係る医療機器について品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる結果が得られた場合には、当該結果について検討及び評価を行い、その結果を当該資料に記載すること。

ウ 当該資料の根拠になった資料は、法第 23 条の 2 の 23 第 1 項の認証を受けるまでの間保存すること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつては、この限りでない。

別表第 1

番号	医療機器の名称	基準	
		既存品目との同等性を評価すべき主要評価項目	使用目的又は効果
一	1 ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ 2 ヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器	1 血球損傷 2 ろ過効率 3 流量 4 気泡除去性能 5 ヘパリンコーティング	心肺バイパス手術時に使用し、血液から凝血塊や気泡等を除去すること。
二	1 インスリンペン型注入器	1 機械的性能 2 投与量の精度 3 無ディフェクト性	専用医薬品カートリッジ及びペン形注入器注射針を取り付けて使用し、皮下へインスリンを注入すること。

(3) 指定管理医療機器

法第 23 条の 2 の 23 第 1 項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する管理医療機器（以下「指定管理医療機器」という。）について、基本要件基準への適合を指定の要件として追加する。

(4) その他基準の適合に関し必要な事項について

その他基準の適合に関し必要な事項については、厚生労働省医薬食品局長が定めることとする。なお、上記別表第 1 に掲げる指定高度管理医療機器に関して、その他基準の適合に関し必要な事項については、別紙 1 及び別紙 2 のとおり定める予定である。

(5) その他所要の改正を行う。

**根拠規定**

法第23条の2の23第1項

**告示日・適用日**

告示日：平成26年9月上旬（予定）

適用日：改正法の施行の日（平成26年11月25日）



## ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ等に関する取扱い（案）

## 1. 適用範囲

告示別表第 1 の一に規定する「ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ」及び「ヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器」は、薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年厚生労働省告示第 298 号）に規定するヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ及びヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器とする。ただし、6 時間を超えて使用されるフィルタを除く。当該医療機器に組み込まれるヘパリンについては、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）に基づく品質及び安全性の確保上必要な情報が確実に共有できる承認品目に使用されているものと同一のものに限る。また、既承認医療機器の承認書において、原薬等登録原簿（以下「MF」という。）番号を引用している場合は、認証申請を行う医療機器について、MF 利用に関する契約書を添付できるものに限る。

## 2. 同等性評価の考え方

認証基準の「既存品目との同等性を評価すべき主要評価項目」について、以下に示す内容を踏まえ、既存品との同等性評価を行うこと。その際には、既存品に適用される規格等（3. 基本要件基準を満たすために引用可能な規格等一覧を参照）を用いること。

## (1) 血球損傷

ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ又はヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器を組み込んでいる回路について、血しょう遊離ヘモグロビン、血小板及び白血球の変化率（ポジティブ又はネガティブ）を評価する。

## (2) ろ過効率

ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタにおける、粒子を除去する性能を評価する。

## (3) 流量

ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ又はヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器を組み込んでいる回路について、安全性及び有効性が確保できるような流量及び圧力範囲であることを評価する。

## (4) 気泡除去性能

ヘパリン使用人工心肺回路用血液フィルタ及びヘパリン使用単回使用人工心肺用除泡器について、気泡の除去性能（除去された空気総量の効率など）を評価する。

(5) ヘパリンコーティング

ヘパリンコーティングが適切に行われていることを評価する。例えば、上記（1）から（4）等の試験結果において、これらの項目にて評価できる妥当性を説明するとともに、ヘパリンコーティングが適切に行われていることを考察する。

3. 基本要件基準を満たすために引用可能な規格等一覧

認証基準への適合に関し、基本要件基準に適合することを説明するために引用可能な規格等は以下のとおりであり、基本要件基準への適合を示す際には、これらの規格の要求事項に適合することを示すこと。また、これらの規格等への適合が確認できない場合は、適合を確認するために使用する他の規格等の妥当性及び当該規格等への適合を示すことで、基本要件基準への適合を示すこともできる。

(1) 同等性評価の考え方

- ・ JIS T 3232, 人工心肺回路用血液フィルタ
- ・ ISO 15675, Cardiovascular implants and artificial organs – Cardiopulmonary bypass systems—Arterial blood line filters

(2) その他

- ・ JIS T 0993-1, 医療機器の生物学的評価—第 1 部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
- ・ ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- ・ ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices—Part 11: Tests for systemic toxicity
- ・ JIS Q 13485, 医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項
- ・ ISO 13485, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
- ・ JIS T 14971, 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
- ・ ISO 14971, Medical devices—Application of risk management to medical devices

## インスリンペン型注入器に関する取扱い（案）

## 1. 適用範囲

告示別表第 1 の二に規定する「インスリンペン型注入器」は、薬事法第二条第五項から第七項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成 16 年厚生労働省告示第 298 号）に規定するインスリンペン型注入器とする。電氣的表示機能を持つ製品を含む。ただし、情報処理及び制御等のためのデータ通信等に関わる機能がある場合は、認証基準の範囲外とする。

## 2. 同等性評価の考え方

認証基準の「既存品目との同等性を評価すべき主要評価項目」について、以下に示す内容を踏まえ、既存品との同等性評価を行うこと。その際には、既存品に適用される規格等（3. 基本要件基準を満たすために引用可能な規格等一覧を参照）を用いること。

## (1) 機械的性能

インスリンペン型注入器に求められる一般要求事項（例えば、JIS T 3226-1:2011「医療用ペン形注入器—第 1 部：ペン形注入器—要求事項及びその試験方法」の「5 一般要求条件」を参照）を評価する。

## (2) 投与量の精度

インスリンペン型注入器に求められる投与量の精度（例えば、JIS T 3226-1:2011「医療用ペン形注入器—第 1 部：ペン形注入器—要求事項及びその試験方法」の「9 投与量精度の決定」を参照）を評価する。

## (3) 無ディフェクト性

インスリンペン型注入器で確認すべき異常の有無（例えば、JIS T 3226-1:2011「医療用ペン形注入器—第 1 部：ペン形注入器—要求事項及びその試験方法」の「10 異常の有無（無ディフェクト性）の確認」を参照）を評価する。

## 3. 基本要件基準を満たすために引用可能な規格等一覧

認証基準への適合に関し、基本要件基準に適合することを説明するために引用可能な規格等は以下のとおりであり、基本要件基準への適合を示す際には、これらの規格の要求事項に適合することを示すこと。また、これらの規

規格への適合が確認できない場合は、適合を確認するために使用する他の規格等の妥当性及び当該規格等への適合を示すことで、基本要件基準への適合を示すこともできる。

(1) 同等性評価の考え方

- ・ JIS T 3226-1, 医療用ペン形注入器－第 1 部：ペン形注入器－要求事項及びその試験方法
- ・ ISO 11608-1, Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 1: Needle-based injection systems

(2) その他

- ・ JIS T 3226-2, 医療用ペン形注入器－第 2 部：注射針－要求事項及びその試験方法
- ・ ISO 11608-2, Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 2: Needles
- ・ ISO 11608-4, Pen-injectors for medical use - Part 4: Requirements and test methods for electronic and electromechanical pen-injectors
- ・ ISO 11608-5, Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 5: Automated functions
- ・ JIS Q 13485, 医療機器－品質マネジメントシステム－規制目的のための要求事項
- ・ ISO 13485, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
- ・ ISO 14253-1, Geometrical product specifications (GPS) - Inspection by measurement of workpieces and measuring equipment - Part 1: Decision rules for proving conformity or nonconformity with specifications
- ・ JIS B 0641-1, 製品の幾何特性仕様 (GPS) - 製品及び測定装置の測定による検査－第 1 部：仕様に対する合否判定基準
- ・ JIS T 14971, 医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用
- ・ ISO 14971, Medical devices - Application of risk management to medical devices
- ・ ISO/IEC Guide 98-3, Uncertainty of measurement - Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995)
- ・ TS Z 0033, 測定における不確かさの表現のガイド

- ・ JIS C 60068-2-6, 環境試験方法—電気・電子—第 2-6 部 : 正弦波振動試験方法 (試験記号 : Fc)
- ・ IEC 60068-2-6, Environmental testing—Part 2-6: Tests—Test Fc : Vibration (sinusoidal)
- ・ JIS C 60068-2-30, 環境試験方法—電気・電子—第 2-30 部 : 温湿度サイクル (12 + 12 時間サイクル) 試験方法 (試験記号 : Db)
- ・ IEC 60068-2-30, Environmental testing—Part 2-30: Tests—Test Db: Damp heat, cyclic (12 h + 12 h cycle)
- ・ JIS T 0601-1, 医用電気機器—第 1 部 : 基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項
- ・ JIS T 0601-1-2, 医用電気機器—第 1-2 部 : 安全に関する一般的要求事項—電磁両立性—要求事項及び試験
- ・ IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment—Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance — Collateral Standard: Electromagnetic disturbances—Requirements and tests
- ・ IEC 62366, Medical devices—Application of usability engineering to medical devices

薬事法第二十三条の二第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器の一部を改正する告示案新旧対照表  
 ○薬事法第二十三条の二第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器（平成十七年厚生労働省告示第百十二号）  
 （抄）

（傍線の部分は改正部分）

改正案	現行
<p>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第二十三条の二の二十三第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器</p> <p>（指定高度管理医療機器等の基準）</p> <p>第一条 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「法」という。）第二十三条の二の二十三第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する高度管理医療機器は、別表第一の下欄に掲げる基準に適合する同表の中欄に掲げるもの（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）であつて、次に掲げる要件の全てに適合するものとする。ただし、当該高度管理医療機器の形状、構造及び原理、使用方法又は性能等が既存の高度管理医療機器（別表第一において「既存品目」という。）と実質的に同等でないときは、この告示の規定は適用しない。</p> <p>一 法第四十一条第三項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成十七年厚生労働省告示第百二十二号。以下「基本要件基準」という。）に適合すること。</p> <p>二 別表第一の下欄に掲げる基準及び基本要件基準の適合性に関する資料を次に掲げるところにより収集し、かつ、作成す</p>	<p>薬事法第二十三条の二第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器</p> <p>（新設）</p> <p>（新設）</p> <p>（新設）</p>

ること。

イ 当該資料を作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成すること。

ロ イの調査又は試験において、法第二十三の二の二十三第一項の認証の申請に係る医療機器についてその品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる結果が得られた場合には、当該結果について検討及び評価を行い、その結果を当該資料に記載すること。

ハ 当該資料の根拠になつた資料は、法第二十三の二の二十三第一項の認証を受けるまでの間保存すること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつては、この限りでない。

2 法第二十三の二の二十三第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する管理医療機器は、別表第二の下欄に掲げる基準に適合する同表の中欄に掲げるもの（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）であつて、基本要件基準に適合するものとする。ただし、当該管理医療機器の形状、構造及び原理、使用方法又は性能等が既存の管理医療機器と明らかに異なるときは、この告示の規定は適用しない。

（その他基準の適合に關し必要な事項）

第二条 この告示に定めるもののほか、法第二十三の二の二十三第一項の規定により厚生労働大臣が定める基準の適合に關し必要な事項は、厚生労働省医薬食品局長が定めるものとする。

別表第一

（新設）

（新設）

（新設）

薬事法第二十三の二第一項の規定により厚生労働大臣が基準を定めて指定する医療機器は、別表の下欄に掲げる基準に適合する同表の中欄に掲げるもの（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）とする。ただし、別表の下欄に掲げる基準に適合する同表の中欄に掲げる医療機器であつても、当該医療機器の形状、構造及び原理、使用方法及び操作方法若しくは性能等が既存の医療機器と明らかに異なるときは、本告示は適用しない。

（新設）

（新設）



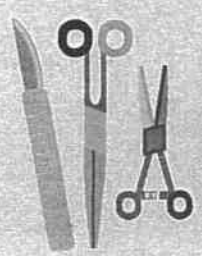


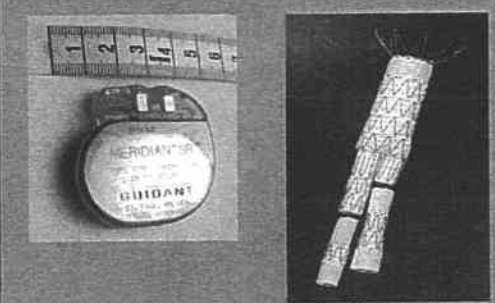


(略)	番号
(略)	医療機器の名称
(略)	は国際電気標準 会議が定める規 格
(略)	使用目的又は効果

(略)	番号
(略)	医療機器の名称
(略)	は国際電気標準 会議が定める規 格
(略)	使用目的、効能又 は効果

# 医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大

国際分類 (注1)	クラスⅠ	クラスⅡ	クラスⅢ	クラスⅣ
具体例	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例)体外診断用機器、鋼製小物(メス・ピンセット等) X線フィルム、歯科技工用用品</p> 	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例)MRI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金</p> 	<p>不具合が生じた場合、<u>人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの</p> <p>(例)透析器、人工骨、人工呼吸器</p> 	<p>患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、<u>生命の危険に直結する恐れ</u>があるもの</p> <p>(例)ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフト</p> 
	薬事法の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器
規制	届出	第三者認証(注2)	法改正で拡充	大臣承認(PMDAで審査)

(注1) 日米欧豪加の5地域が参加する「医療機器規制国際統合化会合(GHTF)において平成15年12月に合意された医療機器のリスクに応じた4つのクラス分類の考え方を薬事法に取り入れている。

(注2) 厚生労働大臣が基準を定めたものについて大臣の承認を不要とし、あらかじめ厚生労働大臣の登録を受けた民間の第三者認証機関(現在12機関)が基準への適合性を認証する制度。

# 高度管理医療機器の認証基準(案)

- 現在の認証基準告示(平成17年厚生労働省告示第112号)を改正して、高度管理医療機器の基準を追加。
- 告示で定める高度管理医療機器の基準としては、①基本要件基準への適合、②申請資料の信頼性確保、③別表への適合を求める。(ただし、既存の医療機器と実質的に同等な範囲内)
- 別表では、これまでのJIS規格等を引用する方式ではなく、主要評価項目を規定し、基準の適合に関して必要な事項は医薬食品局長通知で定める。

## ＜別表＞

認証審査で確認すべき事項を「既存品目との同等性を評価すべき主要評価項目」として列挙



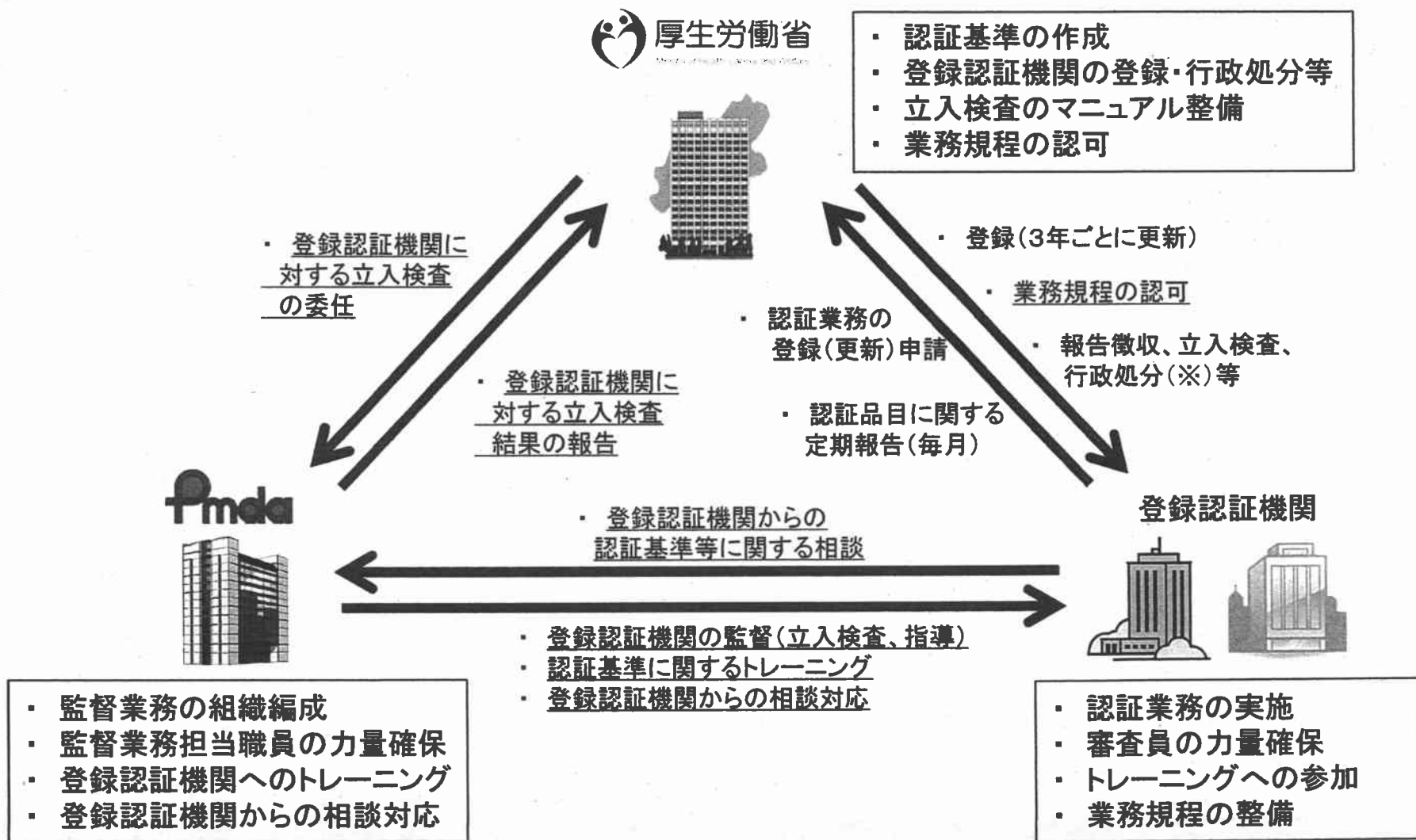
主要評価項目に関する具体的な事項や関係する規格等(JIS、ISO、IECなど)は、医薬食品局長通知で規定

1 スリン イン ペ ン 器	1 機 械 的 性 能	医療機器 の名称	基準
2 投 与 量 の 精 度	3 無 エ ク ト 性	既存品目 との同等 性を評価 すべき主 要評価項 目	
専用医薬品 カートリッジ 及びペン型注 入器注射針を 取り付けて使 用し、皮下へ インスリンを 注入すること	使用目的、 効果		

(参考) 現行の管理医療機器の認証基準の別表

1 人 工 肺 貯 槽 血	1 機 器 の 名 称	基準
三 二 二	日本工 業規格 又は国 際電気 標準会 議が定 める規 格	
心 肺 ス パ イ パ ル 時 使 用 脱 血 、 手 術 使 用 時 に 使 脱 血 引 は し 、 吸 引 し 、 脱 液 し 、 貯 留 す る こ と	使用目 的、効 果又は 効果	

# 登録認証機関に対する監督及びトレーニングの実施に係る関係図



(※) 製造販売業者の許可権者である都道府県知事は当該許可業者の認証品目に関して登録認証機関へ報告徴収等する場合があります。

(参考)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(昭和三十五年法律第百四十五号)

(指定高度管理医療機器等の製造販売の認証)

第二十三条の二の二十三 厚生労働大臣が基準を定めて指定する高度管理医療機器、管理医療機器又は体外診断用医薬品(以下この章において「指定高度管理医療機器等」という。)の製造販売をしようとする者又は外国において本邦に輸出される指定高度管理医療機器等の製造等をする者(以下この章において「外国指定高度管理医療機器製造等事業者」という。)であつて第二十三条の三第一項の規定により選任した製造販売業者に指定高度管理医療機器等の製造販売をさせようとするものは、厚生労働省令で定めるところにより、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の登録を受けた者(以下「登録認証機関」という。)の認証を受けなければならない。

※下線部が改正箇所。改正により「高度管理医療機器」が追加。

## 次世代医療機器評価指標について

### 1. 背景

平成 17 年度より、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成・公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して、それらの評価指標を検討している。

今般、同種 iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞、可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント並びに三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標の検討を終了したので報告する。

- ・資料 5 - 2 同種 iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標（案）
- ・資料 5 - 3 可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントに関する評価指標（案）
- ・資料 5 - 4 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標（案）

### 2. 評価指標の内容・位置付け

いわゆる次世代医療機器については、個別に試験が行われ、審査をしているところであるが、評価指標は、これらの機器の申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項を示すものである。

なお、これらの評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる事項について示した、評価に当たっての道しるべというべきものである。

【参考】 これまでに公表した次世代医療機器評価指標の数

- ・ 19 評価指標

## 同種 iPS (様) 細胞由来網膜色素上皮細胞に関する評価指標 (案)

### 1. はじめに

ヒト由来の人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 又は人工多能性幹細胞様細胞 (iPS 様細胞) のうち、同種由来 iPS 細胞又は iPS 様細胞を加工した製品 (以下「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品」という。) の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」(平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知) に定められているところである。

本評価指標は、ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品 (平成 25 年法律第 84 号第 1 条の規定による改正後の薬事法 (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) 第 2 条第 9 項に規定する「再生医療等製品」をいう。以下同じ。) について、上述の基本的な技術要件に加えて当該製品特有の留意すべき事項を示すものである。

### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品のうち特に網膜色素上皮障害等の治療を目的として適用される再生医療等製品について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示すものである。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しいヒト (同種) iPS (様) 細胞加工製品を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。

製品の評価に当たっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

### 4. 用語の定義

本評価指標における用語の定義は、「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」(平成 24 年 9 月 7 日付け薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医

薬食品局長通知)の定義による他、以下のとおりとする。

- (1) 網膜色素上皮細胞：網膜 10 層の最外層。単層上皮細胞で、視細胞貪食や視物質（レチナール等）再生能を持ち、血液網膜関門を構成する。加齢黄斑変性の主病巣。
- (2) 視細胞：網膜を構成する細胞の 1 つ。光受容体と言われ、光エネルギーを電気エネルギーに変換する。神経網膜の最外層に位置し、外節と呼ばれる先端部は、網膜色素上皮に恒常的に貪食され、新しい細胞と入れ替わっている。
- (3) 原材料：医薬品等の製造に使用する原料又は材料の由来となるものをいう。(生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）の定義と同じ)
- (4) セル・バンク：均一な組成の内容物をそれぞれに含む相当数の容器を集めた状態で、一定の条件下で保存しているものである。個々の容器には、単一の細胞プールから分注された細胞が含まれている。(ICH-Q5D「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析について」(平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)の定義と同じ)
- (5) クロスコンタミネーション：サンプル間の混入のこと。交叉汚染とも呼ばれる。製造に用いられる原料の間、中間体の間等での混入を意味する。例えば、あるセル・バンクに由来する細胞に別のセル・バンクに由来する細胞が混入する場合や、ウイルス不活化後の原料に不活化前の原料が混ざってしまう場合等が挙げられる。
- (6) 貪食能：網膜色素上皮細胞はマクロファージ等と同様に、異物（細菌や細胞の残骸等）を自身の細胞体内に取り込み、消化する能力を持っている。正常状態では視細胞の先端を恒常的に取り込んでいる。
- (7) 細胞シート：細胞同士が結合してシート状の形態を呈しているものをいう。
- (8) バリア機能：網膜色素上皮細胞では細胞間が接着構造で結合しており、物質が自由に移動できない構造となっている。この機能をバリア機能という。
- (9) 網膜下移植：網膜下腔（感覚網膜と網膜色素上皮細胞の間）に意図的にスペースを作成し、組織や器具等を挿入する手術治療をいう。
- (10) 眼底検査：眼球の前方から瞳孔を通して眼底に光を入れ、倒像鏡・直像鏡・前置レンズ等を用いて網膜・脈絡膜の変化を観察する検査。
- (11) 造影検査：静脈内に蛍光物質（フルオレセイン等）を投与した後、蛍光専用のカメラで眼底を観察、撮影する検査。眼底の血行動態やバリア機能の評価、新生血管の検出ができる。
- (12) 網膜断層検査：OCT (optical coherence tomography) と呼ばれる、生体網膜を断層面で観察できる検査。脈絡膜新生血管、網膜剥離等の検出に優れる。
- (13) 滲出性病巣：加齢黄斑変性で脈絡膜新生血管が生じた病態。網膜下に貯留した



浸出液や新生血管組織により、網膜の構造が乱れ、急速に高度な視力低下を呈する。

- (14) ドライタイプ：加齢黄斑変性の1つの型。網膜色素上皮・視細胞・脈絡膜毛細血管板の委縮を主体とする。急激な視力低下はきたさないが、最終的には読書視力は失う。欧米では加齢黄斑変性の8割を占めるとされている。
- (15) 電気生理学的検査：光刺激を受けた時に網膜、視神経等に発生する弱い電位を検出する検査。網膜の活動電位を記録する網膜電図検査、視神経や脳が発する脳波を測定する視覚誘発電位検査、眼球運動で生じる電位を測定する眼球電図検査等があり、網膜・視神経・視中枢の機能や、眼球運動の異常等を評価する。
- (16) 中心視力：一般に視力検査で測定する視機能の1つ。最も解像度に優れた視野の中心（黄斑部に相当する）での2点弁別能（解像度）を評価する。文字や図形の形（我が国ではランドルト環（Cの字切れ目）を用いることが多い。）を判別ができるか評価する。
- (17) 網膜感度検査：網膜上に小さな光を投射し、一点一点の明るさを変化させることで被検者が見える範囲を調べる検査。マイクロペリメトリーや静的量的視野測定等がある。
- (18) VFQ-25：米国 National Eye Institute で開発された The 25-item Visual Function Questionnaire。日本語版もある。視覚に関連した QOL を数値化して評価することができる。眼科疾患が日常生活に与える影響や、治療・ケアの結果の評価に用いられている。
- (19) 眼底自発蛍光：主に網膜色素上皮内に蓄積したリポフスチンの発する蛍光のこと。専用フィルターを搭載した眼底カメラを用い、蛍光の有無及び多寡を測定し、網膜色素上皮の機能を評価できる。

## 5. 評価に当たって留意すべき事項

本評価指標は、当面、既に再生医療等製品の原材料として株化されているヒト（同種）iPS（様）細胞（細胞株）を主たる原材料として製造所に受け入れ、これを製造所において加工して製造されたヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品としての網膜色素上皮細胞に適用することを想定している。再生医療等製品の製造所内でヒト（同種）iPS（様）細胞を体細胞から新たに樹立し、これを原材料とした再生医療等製品の製造を意図するような場合には、本評価指標を参照しつつ、「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について」（平成24年9月7日付け薬食発0907第5号厚生労働省医薬食品局長通知）等を参考とすること。

### (1) 原料

#### ①原料となるヒト（同種）iPS（様）細胞

原料となるヒト（同種）iPS（様）細胞は、再生医療等製品の原材料として株化

され、セル・バンク化されたヒト（同種）iPS（様）細胞であって、一定の製造工程を経ることにより網膜色素上皮細胞へ分化することが確認されている、又は合理的に予測されるものである必要がある。また、ゲノムシーケンスにより、網膜色素上皮細胞の機能に関わる遺伝子変異を持たないことを確認しておくことが望ましい。網膜色素上皮細胞の機能に影響する可能性のある遺伝子としては、RPE65、ベストロフィン、SEMA4A、LRAT、RDH12、RP9、RP11 等が挙げられる。

ヒト体細胞への初期化遺伝子導入による遺伝子リプログラミングにより iPS 細胞を樹立した場合には、導入された遺伝子の残存が否定されていることが望ましい。残存が否定できない場合には、導入遺伝子が最終製品である網膜色素上皮細胞の品質及び安全性に悪影響を与えないことを確認する必要がある。

また、網膜色素上皮細胞に親和性の高いウイルスの感染（ヒトヘルペスウイルス等）について、ICH-Q5A（「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）に従った検査により否定されていることが望ましい。網膜色素上皮細胞に感染する可能性があるウイルスとしては、ヒトヘルペスウイルス HHV1-8 型の中で HSV-1 (HHV1) (参考資料 1), HSV-2 (HHV2) (参考資料 2), VZV (HHV3) (参考資料 3), EBV (HHV4) (参考資料 4), CMV (HHV5) (参考資料 5), HHV6 (参考資料 6) 等が挙げられる。

## ②ドナーの適格性

最終製品の移植部位が脳に近いことから、伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症について、既往歴の聴取、問診等を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。また可能な場合は、遺伝性の網膜変性疾患の可能性について問診等により確認すること。

## (2) 製造工程において特に注意が必要な事項

網膜色素上皮細胞（最終製品）の製造に当たっては、製造方法を明確にし、可能な範囲でその妥当性を以下の項目で検証し、一定の品質を保持すること。

### ①ロット構成の有無とロットの規定

最終製品及び中間製品がロットを構成するか否かを明らかにすること。ロットを構成する場合には、ロットの内容について規定しておくこと。

### ②製造方法

原材料となるヒト（同種）iPS（様）細胞株の製造所への受入から、原料となるヒト iPS 細胞、分化段階の進んだ細胞を経て最終製品に至る製造方法の概要を示すとともに、具体的な処理内容及び必要な工程管理、品質管理の内容を明らかにすること。

#### a) 受入検査

原材料となるヒト（同種）iPS（様）細胞株について、製造所への受

入れのための試験検査の項目（例えば、目視検査、顕微鏡検査、生存率、細胞の特性解析、細菌、真菌、ウイルス等の混入の否定等）と各項目の判定基準を設定すること。表現型、遺伝形質、特有の機能等の特性、細胞生存率及び品質に影響を及ぼさない範囲で、必要かつ可能な場合は、細菌、真菌、ウイルス等の検査を行うこと。結果が陽性の場合には、ヒト（同種）iPS（様）細胞株のストック及びその輸送における汚染の有無を確認した上で、改めてヒト（同種）iPS（様）細胞株を入手する。

なお、技術的な理由により、工程をごく一部進めた上で検査を行うことが適切な場合にあつては、受入れ後の適切な時点で検査を実施すること。治験を開始する前段階の場合は、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。

b) 最終製品の構成要素となる細胞の作製

製造所に受入れたヒト（同種）iPS（様）細胞株から最終製品の構成要素となる細胞を作製する方法（分化誘導方法、目的とする細胞の分離・培養の方法、培養の各段階での培地、培養条件、培養期間、収率等）を明確にし、可能な範囲でその妥当性を明らかにすること。

c) 細胞のバンク化

製造所に受入れたヒト（同種）iPS（様）細胞株からセル・バンクを樹立する等、網膜色素上皮細胞（最終製品）の製造のいずれかの過程で、細胞をバンク化する場合には、その理由、セル・バンクの作製方法及びセル・バンクの特性解析、保存・維持・管理方法・更新方法その他の各作業工程及び試験に関する手順等について詳細を明らかにし、その妥当性を示すこと。ICH-Q5D 等を参考とすること。ただし、より上流の過程で評価されていることに起因する正当な理由により検討事項の一部を省略することは差し支えない。

d) 製造工程中の取り違え及びクロスコンタミネーション防止対策

ヒト（同種）iPS（様）細胞由来の網膜色素上皮細胞（最終製品）の製造に当たっては、製造工程中の取違え及びクロスコンタミネーションの防止が重要であり、工程管理における防止対策を明らかにすること。

(3) 製品の品質管理

品質規格の値の設定について、治験を開始する前段階の場合にあつては、それまでに得られた試験検体での実測値を提示し、これらを踏まえた暫定値を示すこと。なお、出荷製品そのもの又はその一部に対して規格試験の実施が技術的に困難である場合にあつては、妥当性を示した上で並行して製造した製品を用いて規格試験を実施すること。

① 網膜色素上皮細胞としての品質規格設定のための特性解析項目

a) 形状確認

位相差顕微鏡観察等により、網膜色素上皮細胞特有の細胞形態（例えば茶褐色の色素、多角形・敷石状細胞形態等）が観察されることを確認すること。

b) 網膜色素上皮細胞としての特異性の確認

網膜色素上皮関連遺伝子（RPE65, CRALBP, MERTK, BEST1 等のうちいずれか）が発現していることを確認すること。

c) 純度確認

特徴的な形態の確認又は RPE65、ベストロフィン、PAX6 等の複数抗体を用いた免疫染色により判断する。または、網膜色素上皮関連遺伝子の一定レベルの発現を確認する。特徴的な形態をもつものでは、ほぼ色素含有細胞は網膜色素上皮と考えられるため、画像処理等で客観的に数値化して有色素細胞数を判定し、純度の確認を行って差し支えない。

d) 未分化細胞が混在していないことの確認

未分化細胞の混在については、文献では、未分化マーカーの免疫染色(Oct3/4, Sox2, TRA-1-60)によるフローサイトメトリーによる解析、定量 PCR によるマーカー遺伝子の定量（one step 45 サイクル定量等による OCT3/4, NANOG, LIN28 等の遺伝子発現量の評価）等が報告されている。この中で特に LIN28 の遺伝子定量解析は、未分化細胞に対する特異性が高くかつ高感度であり、一般的に評価方法として代表的に用いることができる（参考資料7）。

なお、未分化の iPS（様）細胞の混在と造腫瘍性については、必ずしも一致しないものであり、造腫瘍性試験に関しては非臨床試験の項目を参照すること。

e) 機能評価

治療用途に整合性のある網膜色素上皮細胞としての機能特性を有することを製造工程中に確認する。一般的な検査としては、例えば以下のようなものがある。

- ・ 食食能（蛍光ラベルを行った視細胞外節、蛍光ビーズ等を培養液に添加して細胞の取込み状態をフローサイトメトリー等を用いて評価する。）
- ・ 増殖因子分泌能（VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor) 等の分泌量を ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) で測定する。）

②網膜色素上皮細胞シートとしての品質規格設定のための特性解析項目

網膜色素上皮細胞シートとしての特性を解析する場合は、以下のように形状確認、力学的適合性、機能特性について評価を行い、シート作製方法としての製造工程の妥当性についても明らかにしておくこと。

a) 形状確認として、例えばシートの組織切片の作製や共焦点顕微鏡での3次元観察等により、細胞がシートを形成していることを確認する。

- b) 力学的適合性として、剥離、移植片としての準備までを行い、細胞シートとしての破損の有無等を確認する。
- c) 機能特性（バリア機能）評価として、免疫染色（ZO-1 染色）等バリア機能との相関が報告されている適切なマーカーの発現解析、又は経上皮電気抵抗値（TEER; Trans Epithelial Electrical Resistance）の計測等を行う。

#### （４）非臨床試験

##### ①最終製品の品質管理又は非臨床安全性評価のための造腫瘍性試験

ヒト（同種）iPS（様）細胞を加工して製造される再生医療等製品の造腫瘍性を評価する上では、「原料となる iPS 細胞の造腫瘍性と最終製品の造腫瘍性との相関・因果関係は未解明である」という点に注意が必要である。すなわち、臨床適用に際しては、原料となるヒト（同種）iPS（様）細胞ではなくあくまで最終製品としてのヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品の造腫瘍性評価が最も重要であることを常に留意しなければならない。したがって、造腫瘍性試験については最終製品を用い、免疫不全動物を利用した検出限界が既知の試験系を用いて造腫瘍性の評価を行うことが有用である。

最終製品の造腫瘍性の評価には目的別に大きく 2 種類ある。「品質管理」のための造腫瘍性試験（造腫瘍性細胞の存在量の確認）及び「非臨床安全性評価」のための造腫瘍性試験（最終製品の細胞がヒトでの投与部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかの確認）であり、これらは区別して評価することが重要である。前者の例としては観察の簡便性と高感度な特性から、重度免疫不全動物（例：NOD/SCID/ $\gamma$ C<sup>null</sup> (NOG) マウス（参考資料 8、9）、NOD/SCID/IL2 $\gamma$ KO (NSG) マウス、Rag2- $\gamma$ C double-knockout (DKO) マウス）への皮下投与試験が挙げられ、後者の例としては免疫不全動物への網膜下投与が挙げられる（参考資料 9、10、11）。最終製品の造腫瘍性に関する品質評価では、免疫不全動物への皮下投与試験以外に、最終製品中に残存する未分化細胞の量を *in vitro* で確認することも有用である。*in vitro* の評価法としては、例えば未分化細胞マーカー分子を指標にしたフローサイトメトリー（例：TRA-1-60）や定量 RT-PCR（例：LIN28）が挙げられ（参考資料 7）、いずれにしても試験系の検出限界を確認しておくことが結果の解釈において重要である。

網膜下（臨床投与経路）移植については、小動物では手術侵襲が大きく、手術手技により結果判定が困難となる可能性があることに留意する。この際の投与細胞数としては、想定される臨床使用量に種差と個体差の安全係数を掛けた量であることが望ましいが、動物に投与した際に、投与細胞の総容量自体が投与部位の微小環境に大きな影響を与え、アーチファクトとなってしまう可能性を十分考慮する必要がある。すなわち、網膜下移植による造腫瘍性試験の目的は、最終製品の細胞がヒトでの投与部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかの確認にあることに

留意しながら投与細胞数を設定することが重要である。

HLA タイピング等の後に同じ方法で樹立され、最終製品の原料として同等の品質特性を持つことが確認された複数のヒト（同種）iPS（様）細胞セル・バンクから同等の品質特性を持つ網膜色素上皮細胞（最終製品）を製造する場合であっても、原則的には各セル・バンクから製造された最終製品について、ヒトでの投与部位に相当する微小環境で造腫瘍性を示すかどうかを評価する必要がある。免疫不全動物の網膜下への移植による最終製品の造腫瘍性試験は、その代表的な方法として挙げられる。ただし、ヒトでの投与部位に相当する微小環境における最終製品の造腫瘍性のプロファイルを、他の品質特性データから合理的に説明することが可能と判断される場合には、各セル・バンク由来の最終製品に関する当該品質特性データにより、それぞれのセル・バンク由来の最終製品のヒト網膜下での造腫瘍性を推定することができる。（参考資料9）

#### ②最終製品の効力又は性能を裏付ける試験

技術的に可能かつ科学的に合理性のある範囲で、対象疾患に対し適切なモデル動物等を用いて、最終製品の機能発現、作用持続性、ヒト（同種）iPS（様）細胞加工製品として期待される臨床効果の実現可能性（Proof-of-Concept, POC）を示すこと（参考資料10）。

HLA タイピング等の後に同じ方法で樹立され、最終製品の原料として同等の品質特性を持つことが確認された複数のヒト（同種）iPS（様）細胞セル・バンクから同等の品質特性を持つ網膜色素上皮細胞（最終製品）を製造する場合には、代表的な株から製造された最終製品について、POCを示すことで良い。

#### ③その他

移植時の手技的な安全性の確認、その手技を用いての移植後の局所における短期間での反応等、臨床応用において必要かつ科学的に妥当と考えられる項目については、目的に応じて例えば中型又は大型動物を利用することにより確認を行うことが望ましい。

### (5) 臨床試験（治験）

#### ①適応

網膜色素上皮等の障害のある疾患

加齢黄斑変性、変性近視、スターガルト病、外傷、網膜色素変性等。

#### ②全身モニタリング項目

移植後に眼以外に腫瘍が発見された場合には、それが移植細胞に由来するものかどうか判断するために、術前に必要と思われる悪性腫瘍の全身的なスクリーニングを行っておくことが望ましい。移植手術後、妥当と考えられる期間を設定し、腫瘍発生等に注意する。

#### ② 移植治療の評価方法

本評価指標で対象とする疾患において、治療効果の評価項目としては、主に以下の a) 及び b) に示す解剖学的評価及び視機能評価の 2 種類がある。どちらをどの時点で評価項目として用いるかについては、対象疾患と治療内容により妥当なものを検討する。対照（コントロール）群については、従来の治療（加齢黄斑変性における抗 VEGF 療法等）で効果が十分に得られない症例を対象とする場合、既存治療の効果を問わず一定基準の症例を対象とする場合等、それぞれの研究デザインに応じて、過去に報告されている治療成績、その対照群等の中から比較に適切と考えられる群と比較することが妥当である。また、遺伝性変性疾患等で両眼がほぼ同様に進行するものについては、反対眼を対照群とすることが妥当である。

評価項目についての眼科該当専門領域での現在の流れを以下に示すが、眼科領域における検査法の進歩は著しく、随時それぞれの試験に妥当、適切と考えられる評価方法を用いることが望ましい。

#### a) 解剖学的評価

眼底検査、画像診断（造影検査、網膜光干渉断層検査等）等。

近年の眼科検査において画像診断手法の進歩は著しい。例えば網膜光干渉断層検査（OCT）は眼底の詳細な断層イメージを非侵襲的かつ高解像度で観察できるため、加齢黄斑変性のような滲出性病巣の活動性の有無、ドライタイプも含めて治療後の実際の視細胞の定量的な残存状態等、網膜の保護効果を客観的、経時的に評価するに当たり、非常に有用かつ信頼性のある検査法の一つである。したがって、移植細胞の生着、効果を判定する上で、OCT のような画像診断法を用いることは評価法として最も妥当である。また、安全性の評価についても、拒絶反応、腫瘍形成を含め、造影検査及び OCT から判断することが最も感度もよいと考えられることから妥当である。

#### b) 視機能検査

視力、網膜感度、視野検査、電気生理学的検査等。

黄斑部の色素上皮障害及びそこから派生する滲出性加齢黄斑変性にみられるような脈絡膜新生血管等の滲出性の病態発生は、それらが原因となって、徐々に上にある黄斑部の視細胞の変性を進行させる。視機能はこの視細胞の状態に依存するものであり、移植治療の主目的は、これらの疾患においては発症後不可避である黄斑部の視機能障害（視力低下）をできるだけ早い時期に阻止し、健全な色素上皮を黄斑部に補うことにより、残された視細胞機能を保護することである。基本的に失われた視細胞を回復させることは、現状では不可能であり、本治療の目的とはならない。

視機能の代表としては中心視力が一般に用いられるが、これは中心部の健全な視細胞の残存位置に影響を受ける。つまり一般的にはより中心部に近い視細胞が残存しているほど視力は良好となるが、加齢黄斑変性等では同心円状に均

一に視細胞が失われていくことではなく、無作為、無秩序に失われる。そのため、黄斑部エリア内での視細胞残存範囲と視力とは必ずしも相関せず、また主観的な視機能の捉え方にもいずれに重点があるかは個人差がある。(主観的には、「視力検査で数字はでるけれども見えている気がしない」又は、「視力は数値としては低いが案外不自由がない」といった乖離が実際に生ずる。)

疾患早期に治療するほど、より中心部に近い視細胞がより多く保護され、一般的には良好な視力が維持される。

一方、進行期に治療する場合には、既に中心部の視細胞は失われているため、視力の改善は望めないが、更にその周辺の視細胞が保護できれば、中心暗点(中央の見えない部分)の減少、といった改善が得られる。

したがって、視機能を評価するに当たっては、対象疾患の進行時期に応じて、視力のみでの判定が不適切と考えられる場合は、視力に加えて網膜感度の検査又は中心視野等、黄斑部内のさらに局所での反応性、範囲に関する指標を含めて総合的に判断することが望ましい。

対象疾患によっては局所解析が可能であれば電気生理学的検査等も客観的視機能検査として良い指標となる。

また、両眼性の患者において、視力優位眼に治療を行う場合は、QOL (quality of life) 試験として NEI VFQ-25 等も、視機能評価の一つの指標となりうる(参考資料 12)。

#### ④同種移植(免疫抑制剤投与)の際に必要な評価項目

免疫抑制剤を術前後に全身投与されると考えられるが、未だにコンセンサスの得られた方法が無いことについてインフォームド・コンセントを得ること。おそらく術前後の一定期間投与が必要と考えられ、そのための合併症にも留意すること。そのために必要な評価項目を列挙する。

- a) 解剖学的評価のために、眼底検査及び画像診断(造影検査、網膜光干渉断層検査、眼底自発蛍光等)を継時的に行う。移植部分だけでなく眼底全体の色調や網膜硝子体・前房を含む眼内の炎症・滲出性変化等に注目する。
- b) 視機能検査のために視力、網膜感度、視野検査、電気生理学的検査等を行う。術後回復傾向にあったものが低下した場合等は、特に注意を払う。
- c) 免疫抑制剤の全身投与に伴う全身合併症のスクリーニング及び定期的な採血を行う。

## 6. 参考資料

1. Tiwari V, Oh MJ, Kovacs M, Shukla SY, Valyi-Nagy T, Shukla D. Role for nectin-1 in herpes simplex virus 1 entry and spread in human retinal pigment epithelial cells. FEBS J. 2008 Nov;275(21):5272-85.



2. Shukla SY, Singh YK, Shukla D. Role of nectin-1, HVEM, and PILR-alpha in HSV-2 entry into human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jun;50(6):2878-87.
3. Milikan JC, Baarsma GS, Kuijpers RW, Osterhaus AD, Verjans GM. Human ocular-derived virus-specific CD4+ T cells control varicella zoster virus replication in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Feb;50(2):743-51.
4. Usui N. Detection of herpesvirus DNA in intraocular tissues. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 1994 May;98(5):443-8.
5. Tugizov S, Maidji E, Pereira L. Role of apical and basolateral membranes in replication of human cytomegalovirus in polarized retinal pigment epithelial cells. *J Gen Virol.* 1996 Jan;77 ( Pt 1):61-74.
6. Arao Y, Soushi S, Sato Y, Moriishi E, Ando Y, Yamada M, Padilla J, Uno F, Nii S, Kurata T. Infection of a human retinal pigment epithelial cell line with human herpesvirus 6 variant A. *J Med Virol.* 1997 Oct;53(2):105-10.
7. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One.* 2012;7(5):e37342.
8. Kanemura H, Go MJ, Nishishita N, Sakai N, Kamao H, Sato Y, Takahashi M, Kawamata S. Pigment epithelium-derived factor secreted from retinal pigment epithelium facilitates apoptotic cell death of iPSC. *Sci Rep.* 2013;3:2334.
9. Kanemura H, Go MJ, Shikamura M, Nishishita N, Sakai N, Kamao H, Mandai M, Morinaga C, Takahashi M, Kawamata S. Tumorigenicity studies of induced pluripotent stem Cell (iPSC)-derived retinal pigment epithelium (RPE) for the treatment of age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2013;9(1):e85336.
10. Lu B, Malcuit C, Wang S, Girman S, Francis P, Lemieux L, Lanza R, Lund R. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells.* 2009 Sep;27(9):2126-2135.
11. Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, Mickunas E, Gay R, Klimanskaya I, Lanza R. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet.* 2012 Feb 25;379(9817): 713-720.
12. Orr P, Rentz AM, Marfolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, Fine JT, Bressler NM. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2011; 52:3354-3359.

## 可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントに関する評価指標（案）

## 1. はじめに

本邦の脊椎脊髄外科は過去約 50 年において、先人の努力により独創性と有効性の高い手術手技や治療法が数多く開発され、進歩してきた。特に過去 20 年においては、耐久性や生体親和性の高い脊椎インプラントが開発され、不安定性脊椎疾患に対する脊椎前方及び後方固定術との併用により強固な固定が得られ、早期離床や良好な骨癒合の獲得を可能にした。これらの手術手技は国内外の優れたインプラントの開発及び基礎・臨床研究の功績とともに更なる進歩を遂げ、本邦の医療及び国民の生活の質の向上に貢献してきた。

一方、脊椎前方及び後方固定術は生体の持つ脊椎可動性等の生理機能を破綻させるため、術後の体幹可動域制限、疼痛、隣接椎間病変等の問題も数多く指摘されてきた。1990 年代からはこれらの問題の解消を目的に、脊椎に可動性を持たせる新たなインプラントが欧米中心に開発された。その代表的インプラントが人工椎間板であり、頸椎人工椎間板は現在多くの諸外国で臨床応用され、良好な治療成績が報告されている。その一方で、腰椎人工椎間板は欧州で開発され 2004 年に米国 FDA の承認を得て臨床応用されたが、術後のインプラント脱転や破損、血管損傷、再手術等の報告が相次ぎ、今日ではほとんど実用されなくなった。これらの経緯を踏まえ、その後、欧米では変性した椎間板の広範囲な切除を実施せずに腰椎制動が獲得できる新たな後方制動インプラントが数多く開発され、現在臨床試験が実施されている。これらの可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントは臨床試験中であるものが多いが、慎重かつ適切な適応選択により、良好な治療成績が期待され、患者、医療の発展、医療費削減において有益である可能性がある。

本評価指標においては、次世代脊椎インプラントの中で可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントのうち、特に、①頸椎人工椎間板、②腰椎後方制動システム、③腰椎人工椎間関節における品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び製造販売承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

## 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、脊椎に使用され、椎間に加わる荷重の支持と椎間の可動性の維持を目

的とするインプラントのうち、頸椎人工椎間板、腰椎後方制動システム及び腰椎人工椎間関節を対象とする。本評価指標において、頸椎人工椎間板とは、椎間板を置換し、椎間に加わる荷重の支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントであって、頸椎に対して使用するものとする。腰椎後方制動システムとは、後方より腰椎を安定化するインプラントであって、椎間に加わる荷重を支持と椎間の可動性の維持を目的とするものとする。腰椎人工椎間関節とは、椎間関節を置換し、椎間に加わる荷重を支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントであって、腰椎に対して使用するものとする。

可動性を維持する機構としては、摺動によるものや、材料のコンプライアンスを利用したもの等がある。開発する医療機器が本評価指標の対象に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器・再生等医療製品審査管理室に相談すること。

### 3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい脊椎インプラントを対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

本評価指標が対象とする可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

### 4. 評価に当たって留意すべき事項

#### (1) 非臨床試験

##### ①機械的安全性

椎間を固定するインプラントの場合は、インプラントに加わる負荷及びインプラントと骨の界面に加わる負荷が骨癒合の進行に従い低下すると考えられるのに対し、可動性を維持するインプラントの場合は、それらが永続的であるため、その点を十分に考慮した試験方法を検討すること。なお、参考資料として機械的安全性試験の考え方の例を添付する。

##### a) 静的強度、動的強度

静的強度及び動的強度を、製品の特徴、適用部位等に応じて、米国試験材料

協会 (ASTM) が規定する ASTM F1717、ASTM F2346、ASTM F2624、ASTM F2790 等を参考に評価すること。

b) 摩耗

摺動部があるデザインの場合は、製品の特徴、可動域、適用部位等を考慮しつつ、ASTM F2423、ASTM F2624、ASTM F2694、国際標準化機構 (ISO) が規定する ISO 18192 シリーズ等を参考に摩耗試験を行い、評価すること。また、ISO 17853 等を参考に、一定期間ごとに摩耗粉を回収し、分析、評価すること。摩耗粉に対する生物学的評価を行うこと。

c) クリープ及び応力緩和

粘弾性材料が含まれている場合は、クリープや応力緩和が生じる可能性がある。最終製品に対して連続的な圧縮荷重を加えクリープ試験を行い、耐用年数が経過するまで椎間の高さを維持できるか等を評価すること。

d) 可動域

可動域 (ROM) について評価すること。

e) 骨との固定性

骨との直接結合を期待する目的で表面処理が施されている場合は、「整形外科インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」(平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知) 等を参考に評価すること。

f) 初期固定性

人工椎間板等、該当する場合は、脱転のリスクにつながる初期固定性について評価すること。

②動物試験

動物試験により、対象機器のコンセプトの検証、手術手技の評価、不具合メカニズムの特定、機能性の試験 (可動性、椎間板高さの維持等)、摩耗粉及び材料に対する生物学的安全性の評価等を行うこと。

(2) 臨床試験

海外において臨床使用実績がある場合でも、人種差及び医療環境の差を考慮し、国内の特定の施設において少数例の治験を実施することが望ましい。なお、個々の機器の特徴等に応じて評価すべき内容は異なると考えられるため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ相談することが望ましい。

機械的安全性試験の考え方について

1. 試験試料の選定

機械的安全性評価のためには、必ずしも全てのサイズバリエーションについて試験を実施する必要はなく、ワーストケースを対象にした試験により全てのサイズバリエーションについて評価することも可能である。ワーストケースの判定には、適切な理論計算あるいは有限要素解析 (FEA) 等の利用が考えられる。ただし、どのサイズの製品がワーストケースになるかは、評価項目及び試験毎に異なる可能性があるので注意が必要である。

2. 静的強度及び動的強度の評価項目

静的強度及び動的強度の評価に当たっては、製品の特徴に応じた試験を実施することが必要である。以下に試験項目の例を示す。ただし、これらは例示であって、全ての試験項目が求められるものではない。また、製品の特徴によっては、さらに試験を追加する必要がある場合も考えられる。

	静的強度	動的強度
頸椎人工椎間板	軸方向圧縮試験 圧縮せん断試験 ねじり試験 (回旋に関して拘束しないデザインの場合は除く)	軸方向圧縮試験 圧縮せん断試験 ねじり試験 (回旋に関して拘束しないデザインの場合は除く)
後方制動システム	圧縮曲げ試験 引張曲げ試験 屈曲試験 伸展試験 ねじり試験 側屈試験	圧縮曲げ試験 屈曲伸展試験 ねじり試験 側屈試験
人工椎間関節	圧縮引張試験 前後方せん断試験 側方せん断試験 屈曲伸展試験	圧縮引張試験 前後方せん断試験 側方せん断試験 屈曲伸展試験

	側屈試験 ねじり試験	側屈試験 ねじり試験
その他（該当する場合）	接続強度試験	接続強度試験

### 3. 静的試験の検体数

静的試験では、ワーストケースを想定した5検体以上を供することが推奨される。

### 4. 動的試験の検体数及び試験条件

動的試験（疲労試験）では、ワーストケースを想定した6検体以上を供し、荷重（トルク）-サイクル数（L-N）曲線を作成することが推奨される。なお、荷重（トルク）の代わりに変位（角度変位）を規定した試験でもよい。2個以上の検体が規定荷重で500万サイクルを耐え抜くこと。なお、多くの国際規格等に従い、1000万サイクルの試験を考慮することが望ましい。

製品にポリマー等が含まれる場合は、検体の発熱による影響が懸念されるため、周波数は1-2 Hzが推奨される。局所温度の計測や試験結果等により妥当性が説明できる場合は、この範囲を超える周波数を用いることも可能である。

### 5. 摩耗試験

摩耗試験の可動方向は複数の方向の動きとし、少なくとも500万サイクルの試験が必要と考えられる。なお、多くの国際規格等に従い、1000万サイクルの試験を考慮することが望ましい。

## 資料 5 - 4

### 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標（案）

#### 1. はじめに

今後の骨関節疾患治療は、高齢化社会と密接に関わっている。総務省統計局は、平成25年9月15日に我が国の高齢者動向を報告し、65歳以上(高齢者)の人口が、3186万人、総人口に対する割合が25.0%を初めて超えたことが明らかとなった(総務省統計局、統計トピックス No.72)。現在、我が国は、平均寿命、高齢化率及び高齢化のスピードという三点において、世界一の超高齢社会となっている。これに伴い、整形外科の日常診療においても、運動器障害を伴う変形性関節症や骨粗鬆症が増加しており、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折も急増している。関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料等の骨・関節インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることは、今後高齢化社会を迎えるに当たり重要と考えられる。

従来の人工股関節、人工膝関節等、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その有効性及び安全性が認められ、術後10～20年間の耐久性が示され、整形外科医療及び国民の生活の質向上に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点の一つに、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみ提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在することが挙げられている。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損や、インプラント再置換術の際の骨欠損に対する再建術が困難な症例も存在する。これらを解決する一つの手段として、形状のカスタムメイド化が考えられている。

従来の薬事法に基づく承認を取得している整形外科用インプラントの一般的な製造方法は、製品形状のデザイン・設計、鋳造・鍛造用の金型作製、精密鋳造・鍛造、表面加工等の過程を経ている。一方、インクジェットプリンター造形、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、光造形等の革新的な諸技術の開発により、少量(単品)かつ短期間にカスタムメイドインプラントを作成することが可能となってきた。したがって、これら革新的な三次元積層技術により製造された整形外科用インプラントの品質、有効性及び安全性を適切かつ迅速に評価を行うことが望まれている。そこで、今後開発されることが予想される三次元積層技術による新規整形外科用インプラント(骨関節インプラント及び手術支援ガイド)の迅速な上市に資するよう、当該技術に関する新たな評価指標を作成した。

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントを製造する際の「三次元積層技術」全般を対

象とするものであるが、他の医療機器を製造する際に同じ技術を用いた場合にも、その技術に対して本評価指標を適用することを妨げるものではない。ただし、本評価指標は、既存品と類似のインプラントを三次元積層技術によって製造する場合を主な対象とする。

### 3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、技術革新の著しい分野であり近年特にその医療機器製造技術への応用について着目されてきている「三次元積層技術(付加製造(AM: Additive Manufacturing)技術)」を対象とすることを踏まえ、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂するものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

実際に「三次元積層技術」を用いて製造された整形外科用インプラントの評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要である。また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも必要である。なお、製品個別の特性が、現存するガイドライン等で評価できるか否か、十分に検討すべきであることに留意されたい。

### 4. 三次元積層技術全般において評価・留意すべき点について

#### (1) 品質管理上の留意点

##### ①原材料

- a) 原材料の種類(材質、形状等。粉体であれば、その粒径と粒度分布等)
- b) 純度、化学成分、組成比等

特に、インプラント材料として頻繁に利用されるチタン及びチタン合金粉末については、酸素量の問題は材質に与える影響が大きく、ミルシート等で確認しておく必要がある。また、粉末を混合して合金化する場合にも、それぞれの粉末の純度、化学成分を確認することが必要である。

なお、チタン粉末の成分については、最終製品の品質が保証される粉末の化学成分や粒度等の具体的な値を製造販売承認申請書に記載する。

##### ②原材料の再利用回数

未熔融の粉末や未反応の原材料は、再利用を繰り返すことで劣化するため、粉末品質に関してバリデーションを実施する必要がある。

##### ③製造時に生じる組成変動や内包欠陥

- a) 造形中に形成されうるポア、ピンホール等

X線等で評価する等のバリデーションが必要となる。

- b) 造形ロット毎の化学的・物理的性質変化に関するバリデーション



サイズが大きく異なるものを混合して同時に製造した造形体は、その形状、サイズ、数量等により、金属粉末を熔融・凝固する熱履歴が多少変動するため、造形ロット毎に化学成分、金属組織、機械的性質を評価する等のバリデーションが必要となる。

- c) 不純物の混合の有無
- d) 造形後に残留する原材料

特に、粉末を原材料とする場合には、造形後、その粉末を十分に除去することが求められる。

#### ④造形パラメータ

造形パラメータは使用する機器、製造方法、造形体の形状やサイズに応じて、装置メーカー独自のアルゴリズム（ブラックボックス）により変化するため規定することはできないが、以下の項目のうち、製品性能に影響を及ぼすと考えられる条件については、製造販売承認申請時に規定すること。

- a) 製造方法（機器、型番）
- b) 出力又は電流／電圧
- c) 予備加熱温度域
- d) スポット径
- e) 走査速度（造形速度）
- f) 積層間隔
- g) 走査間隔
- h) 造形雰囲気\*

\* 造形時の周囲雰囲気は、製品性能に影響を及ぼす場合がある。影響を及ぼすと考えられる場合には、酸素濃度や雰囲気（真空、アルゴンガス、ヘリウムガス、窒素ガス、混合ガス等）、さらに大気圧に比べて減圧又は加圧等について記載すること。

#### ⑤製造装置の仕様（積層原理、ビームの種類及び出力、造形部のサイズ等）

使用する機器に応じて異なるため明確に規定することは困難であるが、製造販売承認申請時に仕様を示すこと。

#### ⑥形状の再現性

- ・ 製造後の製品形状が設計段階の形状と一定の誤差範囲以内で一致することが求められるため、精度を証明する必要がある。
- ・ 基になるデータの精度、手術に求められる精度を勘案して、現実的な誤差の値を設定する。
- ・ 造形後、マシニング等で追加工を行うことが多いため、最終製品を評価する必要がある。
- ・ 特に、骨との接合部の精度は、最終製品の寿命に直結するため、高い精度が要

## (2) 最終製品の非臨床評価における留意点

### ①物理的・化学的特性

最終製品の特性を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

#### a) 積層方向による異方性

サンプルによる強度試験を行い、強度異方性についてのデータを採取する。積層方向による強度異方性が存在することを考慮したデバイス設計や操作条件決定を行っていることを製造販売承認申請時に示す必要がある。

積層方向の異方性を特徴とするインプラントについては、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既存品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（「人工股関節の審査ガイドラインについて」（平成21年3月6日付け薬食機発第0306001号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知））等に従いワーストケースの力学試験を行う必要がある。

#### b) 表面粗さ

骨と接触する部位については、表面粗さが骨親和性に与える影響は大きいいため、表面粗さについての評価を行う必要がある。その際、造形後の加熱処理、化学処理等を行う場合にはそれらの処理によって表面粗さ、モロロジー等が異なることにも注意が必要である。

#### c) 既存品との同等性評価（化学成分、機械的性質、疲労特性、耐食性、溶出特性）

粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素等のガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があることに留意し、従来のインプラントと同様の規格で評価する。公的規格又は承認前例のない純度や化学組成比の原材料を使用する場合は、従来同様、物理的特性（化学組成、金属組織、機械的性質（降伏応力、引張強さ、破断伸び、強度及び延性）、疲労特性、耐食性、溶出特性等）について評価する。また、物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料について評価する。

#### d) 物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料についての評価

#### e) 形状精度

### ②生物学的安全性

- ・ 基本的には、従来の医療機器と同様に、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成24年3月1日付け薬食機発0301第20号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知）に基づき評価を行う。
- ・ 既存品との製造工程の差分を踏まえた評価が必要である。（残存原材料（粉末等）、

不純物や化学変化の影響を考慮する。)

### ③ 機械的安全性

- ・ 審査ガイドラインがあるインプラントについては、ガイドラインを参考に評価を行う。
- ・ 積層方向を考慮し、最も強度的に弱いと考えられる検体、負荷方向で試験を行う。
- ・ 造形後の残留応力、追加工に伴う形状及び力学的強度への影響を評価する。  
三次元積層技術により製造された造形物には残留応力が生じるため、留意が必要である。特に、造形後に機械加工を行う場合、造形時の残留応力が部分的に開放され、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も想定されるため、形状及び強度評価は追加工後も行う必要がある。
- ・ 最終製品の力学的強度評価を行う。適切に評価できる場合にあっては、有限要素解析 (FEA : Finite Element Analysis) による力学強度評価を活用することができる。ただし、特殊内部構造又は特殊表面構造を有するものに関しては、原則、FEA 評価を行う必要がある。
- ・ 汎用品については、既存品の力学的強度の評価指標に基づいて強度試験を行う。デバイス内部の多孔構造における変形や応力集中の評価には FEA の活用を考慮する。FEA に際しては、後述するような造形方法に応じた個別の配慮が必要となる。なお、500 ミクロン以下の微細な壁や柱等の造形を行うケースでは、造形用の STL (Standard Triangulated Language) データと実際に造形される壁や柱等のサイズが異なることがある (造形機の仕様による)。この寸法差異は設計三次元データを造形用 STL データへ変換する過程で調整されるため実用上の問題となることはない。しかし、デバイスデザインや FEA を行う際には、これらの点に配慮する必要がある。また、支柱サイズが小さくなると、表面の凹凸の影響が大きくなり、力学的強度も変化することにも留意する。以上の問題から、基本的な多孔構造についての FEA は実体の強度評価結果によるバリデーションは必要となる。

### ④ 安定性及び耐久性

最終製品の特性及び用途を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

#### a) 安定性

製品の有効期間 (製造してから使用されるまで) において、性能が維持できること。また、経年劣化しないこと及び無菌状態が保たれること。

#### b) 滅菌耐久性

放射線滅菌等により最終製品の物理的、化学的特性が変化しないこと。

⑤積層技術由来の内部構造／表面構造を付与した場合の評価

- ・ インプラント本体に対して特殊内部／表面処理を施した場合には、本体－内部／表面処理間の境界面の機械的安全性を評価する。
- ・ 特殊内部／表面処理の新規性により、既存品との内部／表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。

⑥動物試験

積層技術由来の特殊内部／表面処理について、既存品との内部／表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。評価項目としては、骨固定性能及び周囲の組織に異常が認められないことの確認、組織学的評価等が挙げられる。

(3) 最終製品の臨床評価における留意点

非臨床試験（動物試験を含む）により、特殊内部／表面処理の有効性及び安全性を評価できない場合には、臨床試験が必要となる。

5. 個別の三次元積層技術において評価・留意すべき点について

(1) インクジェットプリンターによる積層

形状付与の後の処理でセラミックスを焼結したものは、その焼結条件次第で、母骨との癒合・同化・置換が低下する。また、焼結時の収縮を考慮する必要がある。

(2) レーザー積層

- ・ 造形物中の金属酸化度を評価する必要がある。
- ・ 粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素等のガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があるため、既存品の成分を基本に修正した規定となる。
- ・ 電子ビーム積層と異なり、粉末は高温で大気にさらされる場合があるので、再利用粉末の酸素量については、十分に管理しておく必要がある。なお、粉末の管理方法についても、保管状況、再利用状況等について規定する。

(3) 電子ビーム積層

電子ビーム積層造形技術は、予備加熱（700℃～1000℃程度）を行ってから溶融するため、Z軸方向（電子ビーム方向）に組織が異なる。そのため、造形後に組織均一化のための熱処理（材料により異なる）が必要となるため、力学的な評価等は、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と考えられる。

(4) 樹脂積層

樹脂積層造形法には、光硬化性樹脂を用いた造形方法（光造形法、インクジェット式等）、粉末樹脂材料を用いた方法（レーザー焼結方式等）、ワイヤー状樹脂を用いた熱溶解積層法等が存在し、それぞれの特性に応じて評価する必要

がある。

また、各造形方法に関する留意点としては以下の項目が挙げられる。

- ・ 光造形に用いられる触媒には、発がん性等の細胞毒性を有するものが多く、これらの溶出を評価するため、発がん性、遺伝毒性に関する試験が必要である。
- ・ 光硬化系樹脂の材料特性として耐衝撃性と耐光性が弱いことが挙げられるため、強度の担保と製品の保管方法に留意する。
- ・ インクジェット式等サポート材を使用する方法では、サポート材が残留する可能性がある。サポート材の除去手順を決定し、十分除去できていることを確認する。