

新型コロナウイルス感染症診断薬の承認について
(富士レビオ株式会社申請品目)

令和2年6月19日作成
7月17日追記
10月2日追記
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

(以下の1～3は初回承認時の記載)

1. 製品の概要

- 【販売名】：ルミパルス SARS-CoV-2 Ag
【申請者】：富士レビオ株式会社
【申請日】：令和2年6月5日（製造販売承認申請）
【使用目的】：鼻咽頭ぬぐい液又は唾液中の SARS-CoV-2 抗原の測定（SARS-CoV-2 感染の診断補助）（→4. 初回承認後の主な変更を参照）

※ 本品は、化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）を原理とし、鼻咽頭ぬぐい液又は唾液中の SARS-CoV-2 抗原を検出する試薬で、本試薬に対応する検査機器（「ルミパルス G600II」及び「ルミパルス G1200」）により全自動で測定が行われる。検査には同検査機器が必要となるが、検査に要する時間は30分程度と短く、1台で60～120テスト/時の検査を行い、迅速に確定診断を行うことが可能である。

2. 審査の概要

(1) 臨床性能

○ 本品の臨床性能に関して、主に以下2つの試験の結果が提出された。

①国内臨床性能試験

国内の臨床検体（鼻咽頭検体）を用いた RT-PCR 法との比較に基づく臨床研究の試験成績（n=325例）の結果は、次頁の図及び表のとおりであり、本品の暫定的なカットオフ値（1.34pg/mL¹）を用いたところ、陽性一致率 91.4%（22/24例）、陰性一致率 97.3%（293/301例）であった。

判定不一致となった RT-PCR 法陰性検体 8例は全て RT-PCR 法陽性歴のある検体²であり、発症から 9日～23日目の回復期の症例で、カットオフ値の近傍³において認められた。このうち 4例⁴は、Ct 値が高いため陰性とされたものの、RNA の増幅は確認されている検体であり、他の 4例⁵は PCR による RNA の検出限界以下の検体であった。また、判定不一致となった RT-PCR 法陽性検体 2例は発症から 14日、23日目の回復期の症例であり、うち 1例（22 copies/test）

¹ ROC 解析を行い、Youden's index により算出

² 入院時には PCR 陽性だったが、本研究時には陰転化が検討された症例由来の検体

³ 1-10pg/mL が 4例、10-50pg/mL が 2例、50-100pg/mL が 2例

⁴ 1-10pg/mL の 1例、10-50pg/mL の 1例、50-100pg/mL の 2例

⁵ 1-10pg/mL の 3例、10-50pg/mL の 1例

は LAMP 法で陰性と判定されたことから、もう 1 例 (7 copies/test) を含め LAMP 法では陰性と判定されうると考えられた。

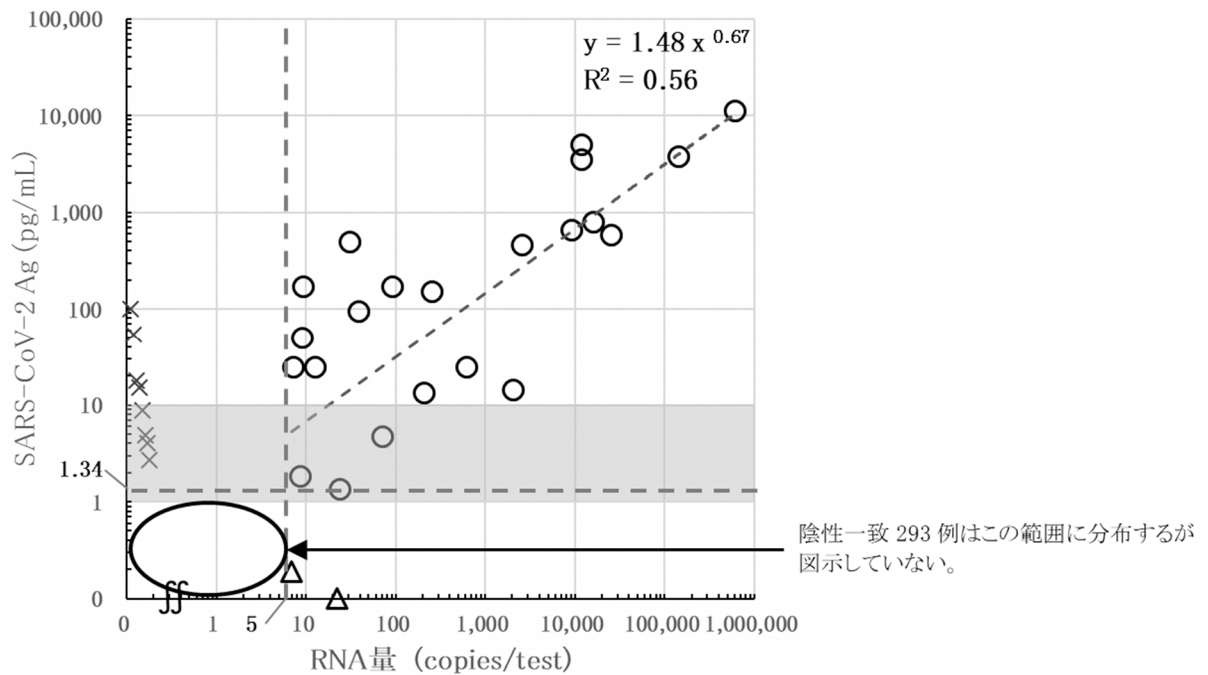


図 RT-PCR 法との相関性

表 1. 34pg/mL をカットオフ値とした場合の RT-PCR 法との比較

		RT-PCR 法		
		陽性	陰性	計
本品	陽性	22	8	30
	陰性	2	293	295
	計	24	301	325

②疑似検体（陽性検体を唾液サンプルに添加）を用いた試験

SARS-CoV-2 抗原陰性の唾液サンプルに SARS-CoV-2 陽性検体を添加し、RT-PCR 法との相関性を検討した結果、ウイルス量と本品で測定した抗原量には正の相関があり、相関係数は 0.8 であった。⁶

○ 審査における論点を以下に示す。

臨床保存検体（鼻咽頭検体）を用いた臨床性能試験において、本品の測定値と RT-PCR 法から推定されるウイルス量に正の相関が認められたこと、1.34 pg/mL を本品のカットオフ値と設定した場合に RT-PCR 法での判定結果と一定の一致割合が認められたことから、本品の SARS-CoV-2 感染に対する一定の感度及び特異度が示されていると考える。なお、本品陽性で RT-PCR 法陰性の判定不一致 8 例

⁶ ウイルス保存液を用いた試験でも同様の結果が得られた。

のうち、Ct 値が高いが RNA の増幅が確認されて陰性とされた 4 例を除く、残り 4 例が RT-PCR 法の検出限界以下かつ抗原量 10 pg/mL 付近であった。このことから、抗原量 1~10 pg/mL の測定値が得られた場合には、SARS-CoV-2 感染の有無について慎重に判断する必要があると考える。したがって、抗原量 1~10 pg/mL の測定結果が得られた場合には、臨床症状や臨床経過、必要に応じて PCR 検査の併用も考慮して診断するよう、添付文書や情報提供資材により医療現場に周知することが必要と考える。

また、唾液検体を用いた本品と RT-PCR 法の測定結果の比較において良好な相関が示されていると考える。唾液検体については、PCR 検査において発症から 9 日以内の症例で使用可能となっていること等を踏まえ、製造販売後に引き続きデータを収集することを前提に使用目的に含めることは許容可能と判断した。

以上を踏まえ、本品は、製造販売後に引き続き情報を収集する必要はあるものの、本品の判定をもとに、臨床症状等も勘案した上で感染診断を行うことの臨床的有用性を期待できるものと判断した。

(2) 安定性

- 本品の安定性については、実保存条件での長期安定性試験成績は提出されていないが、同社の類似の検査薬に基づき、暫定的に有効期間が設定された。
- 審査においては、本品の開発の緊急性を鑑み、製造販売後に本品の長期安定性試験を実施することを前提に有効期間を暫定的に付与することは可能と判断した。

(3) その他

- 本品を使用する上で必要な注意喚起については、添付文書に記載することとした。

(4) 専門協議

- 先行品での専門協議を踏まえ、新たな論点となる(1)に関して専門協議を実施した。(1)の判断は支持された。また、臨床性能試験において本品陽性 RT-PCR 法陰性の判定不一致が認められていることを踏まえ、添付文書において十分な注意喚起を記載すべきとの意見があり、これに対応した。

3. 結論

- 以上の審査を踏まえ、以下の承認条件を付すことにより、本品の製造販売承認を行った。

【承認日】：令和2年6月19日

【承認条件】：

- ・ 唾液検体に関して、承認時のデータが極めて限られていることから、製造販売後に臨床性能を評価可能な適切な試験を実施すること。
- ・ 製造販売後に実保存条件での安定性試験を実施すること。

4. 初回承認後の主な変更

(令和2年10月2日の一部変更承認概要)

○ 令和2年9月25日、本品の使用目的に「鼻腔ぬぐい液」を追加する一部変更申請が行われた。臨床性能に関して、発症後の患者35名から鼻腔ぬぐい液および鼻咽頭ぬぐい液を採取し、本品とRT-PCR法を比較検討した臨床研究における試験結果が提出された。同試験結果では、カットオフ値を1.34 pg/mLとしたところ、本品における鼻腔ぬぐい液とRT-PCR法における鼻咽頭ぬぐい液との一致率は、陽性一致率90.0% (27/30例)、陰性一致率80.0% (4/5例)、全体一致率88.6% (31/35例)だった。また、本品における鼻腔ぬぐい液と鼻咽頭ぬぐい液との一致率は、陽性一致率90.0% (26/29例)、陰性一致率66.7% (4/6例)、全体一致率85.7% (30/35例)であった。

○ 審査における論点を以下に示す。

発症後の患者の検体において、鼻腔ぬぐい液での検査結果は鼻咽頭ぬぐい液と比較して9割程度の陽性一致率で、検出感度がやや下回る傾向が認められるものの、鼻腔ぬぐい液は医療従事者の管理下で被検者自身が採取した場合に医療従事者の曝露リスクが低下する等の有用性があることを踏まえ、添付文書で検出感度に係る注意喚起を行うことを前提に、本品の使用目的に「鼻腔ぬぐい液」を追加する一部変更承認を行うことは可能と判断した。また、鼻腔ぬぐい液についても鼻咽頭ぬぐい液と同様に、一定範囲の測定結果が得られた場合に、必要に応じてPCR検査の併用を考慮して診断する旨の注意喚起を添付文書に記載した。

なお、令和2年10月2日に厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部から公表された「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針(第1版)」においても、抗原定量検査等の検体として鼻腔ぬぐい液を使用することが可能とされている。

5. その他

(令和2年7月17日の添付文書改訂)

○ 令和2年7月17日、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部から、無症状者の唾液を用いた抗原定量検査等を使用可能にする旨が公表された。

○ 同日、無症状者の唾液を使用した本品とRT-PCR法等との比較結果を記載する添付文書改訂が行われた。また、PCR検査の併用の必要性に係る注意喚起の記載について、臨床研究の結果に基づき、唾液については抗原量が0.67~4.00 pg/mLの場合に改訂された。