

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5月13日作成
6月16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】: エスプライン SARS-CoV-2
【申請者】: 富士レビオ株式会社
【申請日】: 令和2年4月27日(製造販売承認申請)
【使用目的】: 鼻咽頭ぬぐい液中の SARS-CoV-2 抗原の検出 (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、酵素免疫反応を測定原理としたイムノクロマト法による、鼻咽頭ぬぐい液中の SARS-CoV-2 抗原を検出するキットである。検体を含む液をカセットに滴下し、約30分後までにカセット上の判定ラインの有無を確認することにより、陽性または陰性を判定する。

本品を用いることで、検体を採取した場所において陽性例の迅速な確定診断を行うことが可能であるが、現時点では、本品の判定が陰性の場合でも感染のリスクは否定できず、非感染の確定診断を行うためには PCR 検査等を検査施設等において追加実施する必要がある。(→5. その他参照)

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。この他に国内検査検体を用いた試験成績が参考資料として提出された。

①国内臨床性能試験

国内で行われた、RT-PCR 法との比較に基づく臨床性能試験成績 (n=72 例) は、陰性一致率 98% (44/45 例)、陽性一致率 37% (10/27 例) であった。陽性検体についての陽性一致率を、RT-PCR 法テスト試料中の換算 RNA コピー数 (推定値) に応じて比較すると、100 コピー/テスト以上の検体に対して陽性一致率 83% (5/6 例) であった。

②国内検査検体を用いた試験

国内の検査検体を用いた RT-PCR 法との比較に基づく試験成績 (n=124 例) は、陰性一致率 100% (100/100 例)、陽性一致率 66.7% (16/24 例) であった。陽性検体についての陽性一致率を、RT-PCR 法テスト試料中の換算 RNA コピー数 (推定値) に応じて比較すると、1,600 コピー/テスト以上の検体に対して一致率 100% (12/12 例)、400 コピー/テスト以上の検体に対して一致率

93% (14/15 例)、100 コピー/テスト以上の検体に対して一致率 83% (15/18 例) であった。

- 審査においては、限られた例数における検討であるものの、本品は一定量以上のウイルスを有する検体に対して約 8～9 割の陽性一致率 (100 コピー/テスト以上で約 80%、400 コピー/テスト以上で約 90%) を示し、また、陰性一致率はほぼ 100% であった。

このため、本品は、RT-PCR 法と比較して感度は低いものの、一定の症状を有する患者等に対し、陽性判定をもとに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考えられる。さらに、現時点で、本邦において SARS-CoV-2 抗原の迅速かつ簡便な検出が可能な体外診断用医薬品は存在しないこと、医療機関等での検査能力の迅速な拡充が求められていることを踏まえると、i) 製造販売後に実臨床での臨床性能の検証を求める承認条件を付すこと、ii) 添付文書で偽陰性の可能性等を情報提供すること、iii) 本品陰性例に対しては引き続き PCR 検査等の実施が検討されることを前提として、本品を臨床現場に提供することは許容可能と考えた。

(2) 交差反応性

- 本品は、遺伝子組換えヒトコロナウイルス抗原 SARS-CoV と反応を示したが、遺伝子組換えヒトコロナウイルス抗原 (MERS-CoV、HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1) 及び不活化インフルエンザウイルス (Influenzavirus H1N1、Influenzavirus H3N2、Influenzavirus B) とは反応を示さなかった¹。
- 本品は、SARS-CoV 以外、交差反応の可能性のある主な抗原で反応を示さなかったことから、本品の開発の緊急性を鑑み、SARS-CoV との反応性を添付文書で注意喚起すること、追加で検討が必要な交差反応性試験を今後速やかに実施することを前提に、本品を臨床現場に提供することは許容可能と考えた。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 専門協議

¹ この他、ヒトコロナウイルス (HCoV-229E (ATCC VR-740)、HCoV-NL63 (Amsterdam I)、HCoV-OC43 (ATCC-VR1558)、HCoV-OC43 (Tokyo/SGH-36/2014)、HCoV-HKU1 (Tokyo/SGH-15/2014)) 培養液と反応を示さなかった。

- 専門協議を実施し、(1) から (4) の判断は支持された。なお、(1) について、非感染の確定診断のための PCR 検査等の追加実施の必要性を添付文書で明確に注意喚起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5月13日

【承認条件】：

- ・ 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2日目から9日目の患者25名から鼻腔ぬぐい液及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、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 82.4% (14/17 例)、陰性一致率 87.5% (7/8 例)、全体一致率 84.0% (21/25 例)であった。また、鼻腔ぬぐい液を用いた本品と RT-PCR 法との一致率は、陽性一致率 83.3% (15/18 例)、陰性一致率 100.0% (7/7 例)、全体一致率 88.0% (22/25 例)であった。

- 審査における論点を以下に示す。

限られた例数における検討であるものの、発症後2日目から9日目の患者の検体において、本品の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8割程度の陽性一致率が認められている。鼻咽頭ぬぐい液に比べ検出感度がやや下回る傾向が認められているが、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、製造販売後に実臨床での臨床性能の検証を求める既存の承認条件を適用することを前提に、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。

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、抗原簡易検査キット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6月16日の添付文書改訂)

- 令和2年6月16日、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部の「SARS-CoV-

2 抗原検出用キットの活用に関するガイドライン」の改訂により、新型コロナウイルス感染症を疑う症状発症後2日目から9日目以内の者（発症日を1日目とする）については、本品で陰性となった場合は追加のPCR検査等を必須とはしないこととなった。

- 同ガイドラインの改訂を踏まえ、同日、本品の添付文書改訂が行われ、重要な基本的注意の項目1.中「本品の陰性判定は、非感染の確定診断には使用できず、確定診断のためには核酸検査等の追加試験の実施が必要になります。」の記載が削除された。なお、従前より、同項目2.において診断にあたって同ガイドラインを参照することとしており、診断にあたっての必要な注意喚起を行っている。