

新型コロナウイルス感染症診断薬の承認について
(シスメックス株式会社申請品目)

令和2年11月10日
令和3年6月21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】: HISCL SARS-CoV-2 Ag 試薬

【申請者】: シスメックス株式会社

【申請日】: 令和2年9月29日(製造販売承認申請)

【使用目的】: 鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液中の 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、2ステップサンドイッチ法を用いた化学発光酵素免疫測定法による、鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液中の SARS-CoV-2 抗原を検出するキットである。本試薬に対応する検査機器(「全自動免疫測定装置 HISCL-800」及び「全自動免疫測定装置 HISCL-5000」)により、検体処理液の発光強度を測定し、既知濃度の試料と比較して陰性/陽性を判定する。検査には同検査機器が必要となるが、測定時間は17分で、各装置1台で100又は200テスト/時の検査を行うことが可能である。

検査に当たっては、「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)病原体検査の指針」(厚生労働省)(以下「検査指針」という。)を参照して、既承認の抗原簡易検査キットと同様に抗原定性検査として用いる。(→4. 初回承認後の主な変更を参照)

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。

①国内臨床検体(鼻咽頭ぬぐい液)を用いた臨床性能試験

国内の臨床検体(鼻咽頭ぬぐい液)を用いた RT-PCR 法¹との比較に基づく臨床性能試験成績(115検体)は、陽性一致率54%(25/46)、陰性一致率100%(69/69)、全体一致率81.7%(94/115)であった。また、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、1600 コピー/テスト以上の検体に対して陽性一致率100%(15/15)、400 コピー/テスト以上の検体に対して陽性一致率100%(19/19)、50 コピー/テスト以上の検体に対して陽性一致率87.5%(21/24)であった。

¹ 国立感染症研究所の「病原体検出マニュアル 2019-nCoV Ver. 2.9.1」に従った RT-PCR 検査法。以下同じ。

②国内臨床検体（鼻腔ぬぐい液）を用いた臨床性能試験

国内の臨床検体（鼻腔ぬぐい液）を用いた RT-PCR 法との比較に基づく試験成績（60 検体）は、陽性一致率 84.0%（21/25）、陰性一致率 100%（35/35）、全体一致率 93.3%（56/60）であった。また、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、50 コピー/テスト以上の検体に対して陽性一致率 100%（20/20）であった。

- 審査においては、本品は国内の臨床保存検体（鼻咽頭ぬぐい液）を用いた試験において、陰性一致率は 100%であったこと、及び 400 コピー/テスト以上を有する検体に対して 100%の陽性一致率であったことを確認した。また、国内の臨床保存検体（鼻腔ぬぐい液）を用いた試験において、陰性一致率は 100%であったこと、及び 50 コピー/テスト以上を有する検体に対して 100%の陽性一致率であったことを確認した。

このため、本品は、RT-PCR 法と比較して感度は低いものの、鼻咽頭ぬぐい液及び鼻腔ぬぐい液に関して既承認の抗原簡易検査キットと同程度の性能を有し、一定の症状を有する患者等に対し、検査指針に従って陽性または陰性の確定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 及び MERS-CoV と反応を示したが、遺伝子組換えヒトコロナウイルス（HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1）、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。
- 本品は、SARS-CoV 及び MERS-CoV 以外、交差反応の可能性のある主なウイルス等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 及び MERS-CoV との反応性を添付文書で注意喚起することを前提に、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、加速安定性試験の結果に基づき、主な構成試薬の有効期間が暫定的に 6 ヶ月に設定された。
- 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。

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11月10日

【承認条件】：

- ・ 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3年6月21日の一部変更承認概要)

- 令和3年4月25日、本品の使用目的を「鼻咽頭ぬぐい液又は鼻腔ぬぐい液中のSARS-CoV-2抗原の測定(SARS-CoV-2感染の診断補助)」に変更(検査指針における「抗原定性検査」から「抗原定量検査」への変更に対応)する一部変更申請が行われた。

(追加評価)

臨床性能に関して、国内臨床検体99例(鼻咽頭ぬぐい液84例、鼻腔ぬぐい液15例)及び陽性購入検体20例(鼻咽頭ぬぐい液)を用いてRT-PCR法との比較を行った追加の評価が行われ、下表の結果だった。

	鼻咽頭ぬぐい液		鼻腔ぬぐい液
	国内臨床検体	購入検体	国内臨床検体
全体一致率	96.4%(81/84)	-	100%(15/15)
陽性一致率	93.2%(41/44)	60.0%(12/20)	100%(6/6)
陰性一致率	100%(40/40)	-	100%(9/9)

(統合評価)

これまでの試験の検体(2.(1)①の115例、②の60例及び追加評価の119例)の結果を統合すると、下表のとおりとなった。

		RT-PCR法		計
		陽性	陰性	
本品	陽性	105	0	105
	陰性	36	153	189
計		141	153	294

陽性一致率74.5%、陰性一致率100%、全体一致率87.8%

このうちRT-PCR法で陽性となった検体について、試料中の換算RNAコピー数(推定値)に応じて比較すると、陽性一致率は100コピー/テスト以上の検体に対して96.8%(92/95)、50~100コピー/テストの検体に対して37.5%(3/8)、10~50コピー/テストの検体に対して20.0%(2/10)、10コピー/テスト未満の検体に対して28.6%(8/28)であった。

また、これまでの試験でRT-PCR法陽性となった141例(2.(1)①の46例、②の25例及び追加評価の70例)の結果を統合し、換算RNAコピー数(推定値)と本品のカットオフインデックス(C.O.I、既知濃度の試料と比較した発光強度の相対値を示す。)との相関を確認したところ、下図のとおりとなった。

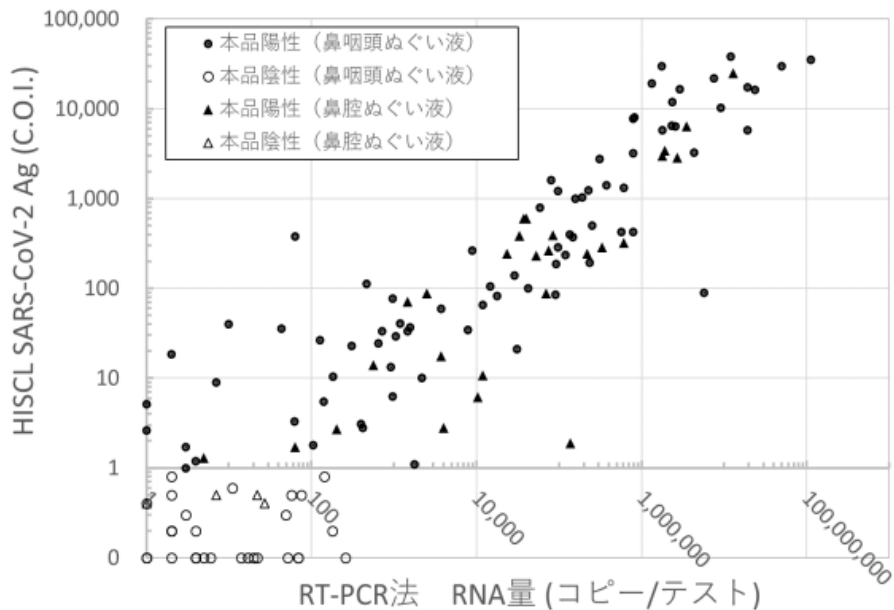


図 換算 RNA コピー数と本品のカットオフインデックス (C. O. I.) の相関性

(補足：希釈陽性検体を用いた評価)

本品のカットオフ値付近のデータを補足するため、追加評価で用いられた検体のうち、RT-PCR 法陽性で換算 RNA コピー数が 400~1600 コピー/テストとなった 9 例を検体抽出液 (本品の関連試薬) で 5 倍、10 倍、20 倍、40 倍希釈を行い、希釈前の検体を含む計 45 検体について本品での測定を行った。RT-PCR 法との陽性一致率を算出したところ、陽性一致率は 100 コピー/テスト以上の検体に対して 100% (21/21)、50~100 コピー/テストの検体に対して 77.8% (7/9)、10~50 コピー/テストの検体に対して 46.7% (7/15) であった (10 コピー/テスト未満の検体は含まれなかった)。

なお、検体抽出液による希釈の妥当性を評価するため、事前に陽性検体の 1 つ (鼻咽頭ぬぐい液) を 4 つの陰性検体 (鼻咽頭ぬぐい液) 又は検体抽出液でそれぞれ希釈を行って本品の測定を行ったところ、希釈溶媒の違いによる C. O. I. への影響は認められず良好な希釈直線性を示し、検体抽出液による希釈は陰性検体による希釈と同等の手法であることを確認した。

- 審査においては、本品は、国内の臨床保存検体 (鼻咽頭ぬぐい液及び鼻腔ぬぐい液) を用いた試験において、陰性一致率は 100% であり、100 コピー/テスト以上を有する検体に対してほぼ 100% の陽性一致率であったことが確認された。100 コピー/テスト未満の検体については陽性一致率が低下する傾向が見られたが、希釈陽性検体を用いた評価では良好な結果だったこと、添付文書で必要な注意喚起を行うことから、許容可能と考えられた。

これを踏まえ、本品は、化学発光酵素免疫測定法を測定原理としてウイルス抗原の量を定量的に測定すること、簡易な核酸検査法と同レベルの感度を有することから、鼻咽頭ぬぐい液及び鼻腔ぬぐい液を検体種として、検査指針における抗原定量検査として用いることが可能であると考えられた。

以上のことから、本使用目的の変更に係る一部変更承認を行うことは可能と判断した。