



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

令和3年度 認証基準該当性の考え方等に関する説明会 事前質問回答オンライン説明会 ③体外診断用医薬品の認証基準 該当性判断の考え方

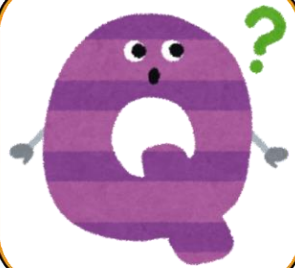
令和4年2月25日・3月3日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
医療機器調査・基準部

体診認証基準告示

- 別表に掲げる品目のうち
 - 検出を目的とする体外診断用医薬品にあつては、既に製造販売された体外診断用医薬品又は当該体外診断用医薬品の測定項目に係る検出方法との比較を行った場合に判定結果の一致率が九十パーセント以上であるもの
 - 測定を目的とする体外診断用医薬品にあつては、既に製造販売された体外診断用医薬品又は当該体外診断用医薬品の測定項目に係る測定方法との比較を一次解析により行った場合に相関係数が〇．九以上であり、かつ直線回帰式の傾きが〇．九以上一．一以下であるもの
- ただし、別表に掲げる品目であっても、測定原理、検出感度等が既存の体外診断用医薬品と明らかに異なるとき又は放射性医薬品の製造及び取扱規則(昭和三十六年厚生省令第四号)第一条第一号に規定する放射性医薬品に該当するときは、体診認証基準告示は適用しない。

22 (4-3 p.17 体外診 比較対照)



直接スライドには記載されていない補足的内容で恐縮ですが、以下ご教示いただければ幸いです。

体外診断用医薬品の認証基準は告示等及びスライド(4-3 認証基準の概要 3 認証基準告示 16～18)内で示される通り、

基本的には2種類以上の既存の体外診断用医薬品を対照として相関比較しその一致率を評価して認証申請されております。

平成23年9月6日付薬食機発0906第1号 QA-22において、比較対照品目の測定値が明らかに不適切である場合は「基準不適合品目」として承認申請することが指示されておりますが、一方でARCB相談事項No.21-AF04において、対照法との直線回帰式のY切片が0から大きく外れる場合など、同一測定方法の体外診断用医薬品しか選定できないことが科学的に説明可能であれば、同一測定方法の体外診断用医薬品2品目以上を対照法として選定することで差し支えない、とございます。

例えば、既存体外診断用医薬品が2品目のみで、うち1品目は科学的に適切な対照法でないことが説明可能である場合、科学的に適切な対照品目は1品目のみであることを理由に、平成23年9月6日付薬食機発0906第1号 QA-20と同様に1品目のみの相関を示すことで認証基準へ適合すると判断することは差し支えないでしょうか。



「体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集」（平成23年9月6日付薬食機発0906第1号通知）のQA20は、既存品が1品目しか存在せず、2品目以上を選択することができない状況を想定したQ&Aです。

また、ARCB相談事項No.21-AF04では、2品目以上の対照法が選定されることを前提として、科学的に適切な理由がある場合には、必ずしも異なる測定原理の対照品を選択しなくても差し支えないという趣旨で回答しています。

今回の相談事項では、既存品が2品目存在していることから、1品目のみとの相関性試験成績に基づき「認証基準へ適合する」と判断することは適切ではありません。

体外診断用医薬品の取扱いに関する 質疑応答集①



平成23年9月6日付け薬食機発0906第1号通知「体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集」

Q-20

既存品目が1品目しか存在せず、その対象品目との相関試験の結果、承認(認証)基準の基準を満たしていた場合の申請区分は、「承認(認証)基準品目」でよいのか。

(A) 差し支えない。

Q-22

既存品目2品目との相関試験の結果、1品目とは承認(認証)基準の基準を満たしていなかったが、この比較対照品目の測定値が明らかに不適切であることを示すことができる場合の申請区分は何になるのか。

(A) 「基準不適合品目」として承認申請すること。

ARCB照会回答 (305) 21-AF04



様式 1

令和3年 6月4日 No.21-04*

認証基準への適合性等の判断確認

質問認証機関 (SGS ジャパン株式会社)

担当者名及び連絡先メール

【質問】

照会の概要	体外診断用医薬品の認証基準への適合を示すために実施する対照体外診断用医薬品との比較試験における、対照体外診断用医薬品の選定方法について
該当する認証基準名	平成十七年厚生労働省告示第121号(平成17年3月29日) 体外診断用医薬品認証基準(薬食発0120第4号、平成27年1月20日) 1. 検出用試薬について 検出用試薬にあつては、別紙1による試験方法により別紙2に示す条件に適合する対照体外診断用医薬品若しくは検出方法と比較した際、その判定結果について別紙3による統計処理を行ったときの一致率が90%以上であること。
製品の概略	一般的名称: 免疫グロブリンE単一試験・複数結果用多種抗原キット 定義: 生体由来の試料を用いて、免疫グロブリンEの単一試験・複数結果の多種抗原の測定または検出を目的としたキット。主に臨床上の疾病等の診断補助その他に使用される。 本品は、全血、血清又は血漿中のアレルゲンに対する特異的免疫グロブリン E IgE 量の測定を使用目的とした体外診断用医薬品である。 対象とするアレルゲンはカモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、スギ、ヤケヒョウダン、ネコ皮膚、イヌ皮膚、シラカンバである。 測定原理はサンドイッチ型免疫測定法を原理とした免疫クロマト技術であり、既認証品と同等である。また、形状・構造・使用方法も既認証品と同等である。
適合性の判断が必要な箇所(論点)	対照とする体外診断用医薬品の選定方法において、実際の臨床で汎用されている既承認(認証)体外診断用医薬品として1種類(FEIA法)の測定原理が当該測定項目の市場全体を占めている場合、選定する2種類の体外診断用医薬品は両製品ともFEIA法を選択することでも差し支えないか確認したい。 ※詳細(市場調査結果及び性能に関する情報)は別途送付する。 対照とする体外診断用医薬品の選定方法として、下記の該当通知別紙2記載の通り、複数の測定方法が存在する場合は、測定方法が複数になるように2種類以上の体外診断用医薬品を対照として選定することが適切である。 該当通知: 薬食発0120第4号 別紙2 1. 実際の臨床で汎用されており、かつ、現在の技術レベルからみて再現性等に優れているものを選定すること。 2. 複数の品目がある場合は原則として2種類以上の体外診断用医薬品を対照として選定すること。なお、複数の測定方法が存在する場合は、測定方法が複数になるよう2種類以上の体外診断用医薬品を対照として選定すること。 【申請者の見解】 特異的IgE抗体検査は、大きく3種類の測定原理(FEIA法、クロマトグラフ法、CLEIA法)の体外診断用医薬品が販売されている状況であるが、実臨床で広く使用されている製品は蛍光酵素免疫測定法(FEIA法)を測定原理としている。 具体的には、対照品目A(免疫グロブリンE単一試験・単一結果用多種抗原キット、FEIA法)は、特異的IgE市場全体でシェア50%以上、「免疫グロブリンE単一

* No.は、「No.09-A0xx」のように付与してください。

15: 西暦下2ケタ、A0: 登録番号、xx: 各機関で付与した違い番

(305) 21-AF04.doc

試験・単一結果用多種抗原キット」における市場でシェア95%以上である。対照品目B(免疫グロブリンE単一試験・複数結果用多種抗原キット、FEIA法)は、特異的IgE市場全体でシェア30%以上、「免疫グロブリンE単一試験・複数結果用多種抗原キット」としては市場でシェア70%以上である。両製品は、それぞれの一般的名称として実臨床で最も広く用いられている。従って、実際の臨床で多く汎用されている既承認(認証)体外診断用医薬品は、FEIA法で市場全体を占めている状態である。 また、FEIA法は、CLEIA法と比較し再現性に優れ、クロマトグラフ法と比較し臨床的感度に優れていることが報告されており、現在の技術レベルからみて再現性等に優れている。 実際の臨床現場への影響を鑑みて、対照とする2種類の体外診断用医薬品は両製品ともFEIA法を選択することが妥当である。	
認証機関の判断素案	複数の測定方法が存在する場合、選定する2種類の体外診断用医薬品は両製品ともFEIA法を選択することは適切ではないため、認証不可。 CLEIA法、クロマトグラフ法を測定原理とした体外診断用医薬品のいずれかを含めた2種類以上の体外診断用医薬品を対照として選定することが必要。
判断素案の根拠	複数の測定方法が存在する場合、通知の原則に則り、測定方法が複数になるよう2種類以上の体外診断用医薬品を対照として選定することが適切と考える。 また、FEIA法が他法より性能的に優れているという申請者による見解は、提出された資料にFEIA法が他の測定原理と比較して優れていることが明確に記載されていないことから、FEIA法のみを対照体外診断用医薬品として選定する妥当性はないと考える。 なお、「免疫グロブリンE単一試験・単一結果用多種抗原キット」の体外診断用医薬品を「免疫グロブリンE単一試験・複数結果用多種抗原キット」である本申請品の対照として選択することはNo.184(17-AA02)のPMDA回答より妥当であると判断している。

PMDA 記入欄

回答日 令和3年6月14日

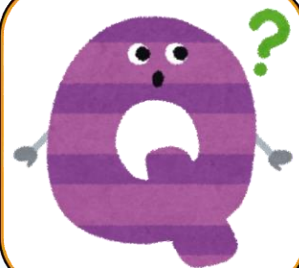
回答担当者(医療機器調査・基準部 登録認証機関監督課)

【回答】

結論	認証基準に対する適合性 (条件付き) ・ 無
判断の根拠	複数の測定方法が存在している場合には、原則として測定方法が異なる2種類以上の体外診断用医薬品を対照とした関連性試験を実施することが適切と考える。 ただし、感度、測定単位等に違いがある場合、又は対照法との直線回帰式の切片が0から大きく外れる場合は、当該対照法は適切な対照法とはいえない。 したがって、これらの理由により、同一測定方法の体外診断用医薬品しか選定できないことが科学的に説明可能であれば、同一測定方法の体外診断用医薬品2品目以上を対照法として選定することで差し支えない。 上記を踏まえ、適切な既存の体外診断用医薬品との同等性が確認できる場合、当該品は体外診断用医薬品認証基準に適合すると判断して差し支えない。
その他メモ	

(305) 21-AF04.doc

23 (4-3 p.17 体外診 認証基準のただし書き①)



体外診断用医薬品の認証基準のただし書きについて教えてください。

「測定原理、検出感度等が既存の体外診断用医薬品と明らかに異なるとき（一部省略）、体外認証基準告示は適用しない。」とあります。

既存品より感度が2桁以上向上する場合は明らかに測定原理が異なると考えられるため承認申請という解説がありました。

1) ある検査項目で新規の測定方法（例えば、A法）がすでに承認されている場合でも、新たに認証申請しようとする検査項目でA法を使用することで大きく感度が向上する場合にはただし書きに該当するでしょうか。A法については別項目ですでに承認されているため、認証基準に該当すると考えます。

2) 1)で認証基準に該当しないと判断する場合、目安となるのは「感度2桁以上の向上」でしょうか。



検査項目Xで新規の測定方法であるA法を測定原理とした製品が存在している場合、検査項目Yの認証申請においてA法は測定原理が明らかに異なる場合には該当しません（「体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集」（平成23年9月6日付薬食機発0906第1号通知）Q-25）。

一方、検査項目YでA法を測定原理とした既存品が存在していないのであれば、検査項目Yの認証申請においてA法は昭和60年6月29日付薬発第662号通知「体外診断用医薬品の取扱いについて」で定める「測定方法が新しい品目」に該当するため、感度向上の有無によらず認証基準不適合品目に該当します。

体外診断用医薬品の取扱いに関する 質疑応答集②



平成23年9月6日付け薬食機発0906第1号通知「体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集」

Q-25

承認基準、認証基準中に記載されている「測定原理が明らかに異なる場合」とは、どのような場合を示すのか。

(A) 今までに体外診断用医薬品に使用されたことのない測定原理のことを示す。

Q-27

既承認・認証・届出品目に比べ、最小検出感度に格段の向上がある場合の申請区分はどのようなになるか。

(A) 承認・認証基準、承認・認証不要基準の適合性を確認して判断すること。

体外診断用医薬品の取扱いについて



昭和60年6月29日付け薬発第662号通知「体外診断用医薬品の取扱いについて」2 留意点

2 留意点

(1) 体外診断用医薬品の区分について

- ① 「測定項目が新しい品目」とは、検出又は測定しようとする対象物質又は項目が我が国においてこれまでに承認された体外診断用医薬品によっては検出又は測定されることがないものをいう。
なお、測定する対象物質又は項目が既存のものと同一であるか否か科学的に明らかでないもの(例えば、癌胎児性抗原(CEA)の抗原種の違い)を検出又は測定する品目は、これに含まれる。
- ② 「測定項目は新しくないが測定原理が全く新しい品目」には、現在、既に我が国で確立している測定原理を応用するものは含まれない。
- ③ 「測定項目は新しくないが測定方法が新しい品目」には、例えば我が国では、従来凝集反応を利用した方法で測定されていたものに、新たに酵素抗体法が導入される場合には「測定方法が新しい品目」として取り扱われる。なお、測定方法の区分けの例を示すと、次のとおりである。
(例示)
ア 凝集反応を利用する方法
イ 酵素抗体法(EIA)
ウ ラジオイムノアッセイ法(RIA)
エ 反応系の主体が化学的反応である方法
オ 反応系の主体が生化学的反応(酵素法等)である方法
カ 物理的方法(比重、重量測定等)
- ④ 測定項目が既存のものと同一であり、測定方法が定性試験(半定量試験を含む。)から定量試験に、又は定量試験から定性試験に変更するものであって、その測定方法が類似している場合には、「測定項目、測定方法とも既存の品目」に含まれることとする。

測定原理及び測定方法とは



- 「測定項目は新しくないが測定原理が全く新しい品目」には、現在、既に我が国で確立している測定原理を応用するものは含まれない。

→本邦で確立していない新たな「■■法」を確立した場合にのみ、「測定原理が全く新しい品目」に該当する。

- 「測定項目は新しくないが測定方法が新しい品目」には、例えば我が国では、従来凝集反応を利用した方法で測定されていたものに、新たに酵素抗体法が導入される場合には「測定方法が新しい品目」として取り扱われる。なお、測定方法の区分けの例を示すと、次のとおりである。

(例示)

- ア 凝集反応を利用する方法
- イ 酵素抗体法 (EIA)
- ウ ラジオイムノアッセイ法 (RIA)
- エ 反応系の主体が化学的反応である方法
- オ 反応系の主体が生化学的反応 (酵素法等) である方法
- カ 物理的方法 (比重、重量測定等)

→申請予定の検査項目において、反応系が既存品と異なるカテゴリーである場合に「測定方法が新しい品目」に該当する。

測定方法について

- 測定方法カテゴリーの分類（一例）は以下のとおり。

<凝集反応を使用した測定法>

- 免疫比濁法
- 免疫比ろう法
- ラテックス凝集法

<酵素反応を使用した測定法>

- 酵素免疫測定法
- 蛍光酵素免疫測定法
- 化学発光酵素免疫測定法

<化学反応を使用した測定法>

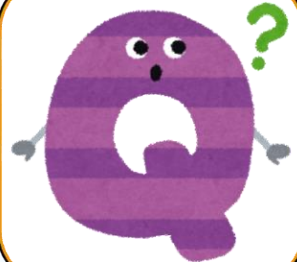
- 化学発光免疫測定法
- 蛍光免疫測定法

<核酸増幅反応を使用した測定法>

- PCR法
- リアルタイムPCR法
- LAMP法

※測定方法カテゴリーが同じであった場合にも、臨床的に意義のある感度の相違が認められる場合には認証基準不適合品目に該当する。

24 (4-3 p.17 体外診 認証基準のただし書き②)



体外診断用医薬品の認証基準のただし書きについて教えてください。

「測定原理、検出感度等が既存の体外診断用医薬品と明らかに異なるとき（一部省略）、体外認証基準告示は適用しない。」とあります。

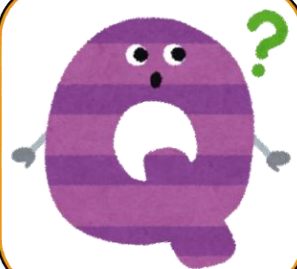
既存品より感度が2桁以上向上する場合は明らかに測定原理が異なると思われるため承認申請という解説がありました。

3) 例えば、既存品と同じ測定原理(ラテックス凝集法、CLEIAなど)を使用している場合でも感度が2桁以上向上する場合には認証基準に該当しないということでしょうか。



既存品と同じ測定原理を使用している場合でも、技術的な改良等により感度が向上し、既存品との相関性試験において認証基準を満たす試験成績が得られない場合には、認証基準不適合品目として承認申請する必要があると考えます。なお、感度がどの程度向上した場合に認証基準不適合品目に該当するかについては、一般論で回答することが困難であるため、個別品目の情報を提示した上で認証機関へご相談いただきますようお願いいたします。

25 (4-3 p.17 体外診 認証基準のただし書き③)



体外診断用医薬品の認証基準のただし書きについて教えてください。

「測定原理、検出感度等が既存の体外診断用医薬品と明らかに異なるとき（一部省略）、体外認証基準告示は適用しない。」とあります。

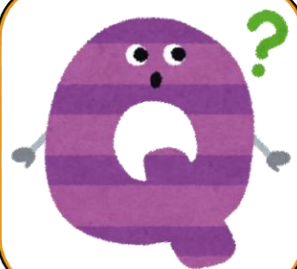
既存品より感度が2桁以上向上する場合は明らかに測定原理が異なると思われるため承認申請という解説がありました。

4) 感度が既認証品よりも低下する場合にも認証基準から外れることになるのでしょうか。



感度が低下することにより、既存品との相関性試験において認証基準を満たす試験成績が得られない場合には、認証基準不適合品目として承認申請する必要があると考えます。ただし、承認申請する場合であっても、感度低下による臨床性能への影響がないことを十分に説明する必要があると考えます。

26 (4-3 p.17 体外診 認証基準のただし書き④)



体外診断用医薬品の認証基準のただし書きについて教えてください。

「測定原理、検出感度等が既存の体外診断用医薬品と明らかに異なるとき（一部省略）、体外認証基準告示は適用しない。」とあります。

既存品より感度が2桁以上向上する場合は明らかに測定原理が異なると考えられるため承認申請という解説がありました。

5) 既存品と検出感度が同じで測定範囲上限値が大幅に向上する場合も認証基準から外れることになるでしょうか。



測定範囲下限は既存品と同等であり、上限値のみが大幅に向上する場合、測定範囲の違いのみを理由として認証基準のただし書きに該当するとは判断されません。