

令和 4 年 3 月 9 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 25 医療用鏡
[一般的名称] 内視鏡用テレスコープ
内視鏡用疾患特徴所見検出支援プログラム（新設）
[販 売 名] n o d o c a （ノドカ）
[申 請 者] アイリス株式会社
[申 請 日] 令和 3 年 6 月 4 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 4 年 3 月 9 日の医療機器・体外診断薬部会プログラム医療機器調査会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定せず、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

令和4年2月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別]	: 機械器具 (25) 医療用鏡
[一般的名称]	: 内視鏡用テレスコープ 内視鏡用疾患特徴所見検出支援プログラム (新設予定)
[販売名]	: n o d o c a (ノドカ)
[申請者]	: アイリス株式会社
[申請年月日]	: 令和3年6月4日
[審査担当部]	: 医療機器審査第一部、プログラム医療機器審査室

審査結果

令和4年2月15日

[類 別]: 機械器具 (25) 医療用鏡
[一般的名称]: 内視鏡用テレスコープ
内視鏡用疾患特徴所見検出支援プログラム (新設予定)
[販 売 名]: n o d o c a (ノドカ)
[申 請 者]: アイリス株式会社
[申 請 年 月 日]: 令和3年6月4日

審査結果

「n o d o c a (ノドカ)」(以下「本品」という。)は、インフルエンザウイルスに感染した疑いのある患者の診断に際して、使用者が入力した問診情報とカメラにより撮影された咽頭画像の情報を併せて解析し、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見や症状を検出するシステムである。本品には、コンソールシステムと、クラウドシステムの2つのタイプがある。コンソールシステムは、カメラ、カメラスタンド、コンソール及び付属品から構成される。一方、クラウドシステムは、コンソールシステムのコンソールをクラウドシステム用ソフトウェア(端末用ソフトウェア、サーバー用ソフトウェア)で代替するものである。解析プログラムの性能はいずれのタイプも同一である。本品には、臨床研究(jRCTs032190120)[※]にて収集された患者の咽頭画像等のデータにより深層学習したプログラムが搭載されている。本品は、咽頭後壁にインフルエンザ感染症に特徴的なリンパ濾胞を含む咽頭所見を検出することで、発症早期の患者の診断も可能な製品とすることをコンセプトに開発された。

使用者は、既届出品「カメラ用舌圧子」(届出番号 13BIX10294SC0001)をカメラ先端に装着した状態で、カメラを口腔内に挿入し、患者の咽頭を撮影する。撮影された咽頭画像及び26項目の問診情報を医療機関内のコンソール、若しくは医療機関内又は外部機関に設置された解析サーバーに送信することで、解析が行われる。解析結果はコンソール、若しくは端末用ソフトウェアがインストールされた汎用タブレットPCに表示される。

本品の非臨床評価に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性、性能、並びにソフトウェアライフサイクルプロセスに関する試験成績が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床評価に関する資料として、本品の前世代品(以下「治験機器」という。)を用いて、国内11施設において708例を対象に実施された臨床試験(以下「本臨床試験」という。)が実施された。安全性評価として、有害事象及び不具合の発生状況は、同意取得に不備のあった2例を除外したSAS(Safety Analysis Set)集団706例により評価された。また、主要評価項目には「PCR法検査に対する治験機器のインフルエンザ罹患判定における感度と特異度」が設定され、FAS(Full Analysis Set)集団672例により評価が行われた。

本臨床試験における感度と特異度の95%信頼区間の下限値は、それぞれ■■■■%、■■■■%であり、特異度については事前に設定した性能目標の■■■■%を満たすことができたが、感度の目標である

■%を満たすことができなかった。この結果を受けて、申請者はプログラムやカメラの改良等を行い、本品の開発に至った。本品の性能は、本臨床試験にて収集された患者データのうち、解析不能となったデータを除いた患者データを用いて、本臨床試験と同一の評価項目を評価する追加試験（以下「追加試験」という。）により確認された。追加試験における感度と特異度の95%信頼区間の下限値は、それぞれ70.7%、85.5%であり、事前に設定された性能目標は満たされたため、本品の有効性は示されたと判断した。一方で、副次評価項目として設定した、イムノクロマト法検査と比較した感度の非劣性を示すことはできず、イムノクロマト法検査に対する本品の有用性は示されなかった。

本品の安全性については、本品と治験機器において安全性に影響を及ぼす差分がないことから、本臨床試験成績の有害事象及び不具合に基づき評価された。本臨床試験で確認された有害事象として、レッチング（空嘔吐又はえずき）12例（1.7%）が報告されたが、いずれもすぐに回復に至っており、特筆すべき有害事象は認められなかった。

なお、本品は直接的にウイルスの存在を確認していないこと、及び本品とイムノクロマト法検査との非劣性が示されていないことから、本品による検査の臨床上の位置づけは、あくまでインフルエンザウイルス感染症の診断補助であり、本品のみで確定診断を行うことは目的としない製品とすることが適切と判断した。このことから、イムノクロマト法検査の代替ではないことなどを注意事項等情報にて注意喚起することとした。また、本品は現時点で咽頭後壁にリンパ濾胞が発現する他の感染症との鑑別を十分に行える知見を有していないことから、同じく注意事項等情報にて、その旨を注意喚起することとした。

提出された資料について、専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、プログラム医療機器調査会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、咽頭画像の撮影及び撮影された画像上のリンパ組織（扁桃やリンパ濾胞を含む）等の咽頭所見と診療情報を併せて解析し、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見や症状等を検出することで、インフルエンザウイルス感染症診断の補助に用いる。なお、本品の解析結果のみで確定診断を行うことは目的としない。

審査報告

令和4年2月15日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 (25) 医療用鏡
[一 般 的 名 称] : 内視鏡用テレスコープ
内視鏡用疾患特徴所見検出支援プログラム (新設予定)
[販 売 名] : n o d o c a (ノドカ)
[申 請 者] : アイリス株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和3年6月4日
[申請時の使用目的] : 本品は咽頭画像の撮影及び撮影画像の解析によるインフルエンザウイルス感染症の診断の補助に用いる。

[目次]

1. 審議品目の概要.....	5
2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要.....	11
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	11
ロ. 設計及び開発に関する資料.....	12
ハ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料.....	13
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	15
ホ. 製造方法に関する資料.....	15
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	15
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	32
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断.....	32
4. 総合評価.....	32

[略語等一覧表]

略語	英語	日本語
AI	Artificial Intelligence	人工知能
■	■	■
CPU	Central Processing Unit	中央演算処理装置
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GPU	Graphics Processing Unit	画像処理用演算装置
JIS	Japanese Industrial Standard	日本産業規格
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
■	■	■
PC	Personal Computer	パーソナルコンピューター
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PT	Preferred Term	基本語
QR	Quick Response	クイックレスポンス
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SOT	Standard of Truth	真の正解
USB	Universal Serial Bus	ユニバーサルシリアルバス

1. 審議品目の概要

「nodoca（ノドカ）」（以下「本品」という。）は、インフルエンザウイルスに感染した疑いのある患者の診断に際して、図1のとおり使用者が入力した問診情報と咽頭撮影用カメラにより撮影された咽頭画像の情報を併せて解析し、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見や症状を検出するシステムである。

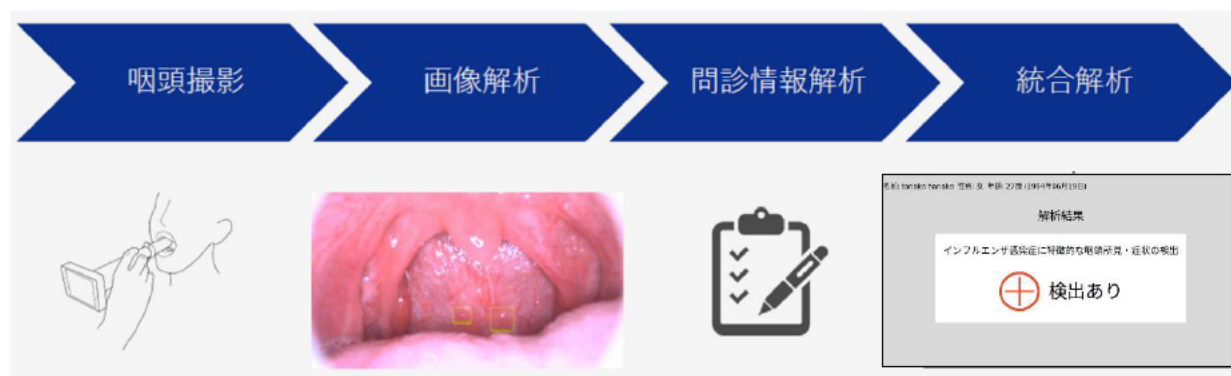


図1 咽頭撮影から統合解析結果の出力までの流れ

本品はインフルエンザ様の症状を呈する患者に対して使用することを意図している。本品による解析結果は、インフルエンザウイルス感染症診断の補助に用いられるが、本品による解析結果のみで確定診断を行うことは目的としていない。

本品には、コンソールシステムと、クラウドシステムの2つのタイプがある（表1）。コンソールシステムは、図2に示すカメラ、カメラスタンド、コンソールをはじめ、付属品（患者QRコード作成用ソフトウェア、USBケーブル）から構成される。一方、クラウドシステムは、カメラ、カメラスタンド、クラウドシステム用ソフトウェア、付属品（患者QRコード作成用ソフトウェア、USBケーブル）から構成される。クラウドシステム用ソフトウェアは、解析指示や解析結果を表示するための端末用ソフトウェアと、解析を行うためのサーバー用ソフトウェアから構成される。

また、クラウドシステムには、2タイプあり、記録媒体等により提供されたクラウドシステム用ソフトウェアを医療機関内のサーバーにインストールして使用するタイプと、医療機関外のサーバー上のクラウドシステム用ソフトウェアを使用するタイプがある。なお、表示及び解析に使用されるプログラムの内容は、すべてのシステムにおいて同一である。

表 1 本品の構成品

構成品		コンソールシステム	クラウドシステム	
			院内サーバー用	外部サーバー用
カメラ		○	○	○
カメラスタンド		○	○	○
コンソール		○	—	—
クラウドシステム用ソフトウェア	サーバー用ソフトウェア（解析用）	—	○	— （外部サーバーで解析を実施）
	端末用ソフトウェア	—	○	○
付属品		○	○	○



図 2 本品（コンソールシステム）の外観図

使用者は、表 2 に示す 26 項目の問診情報を入力し、既届出品「カメラ用舌圧子」（届出番号：13BIX10294SC0001）（図 3）をカメラ先端に装着した状態で、カメラを患者の口腔内に挿入する。

本品より判定結果が得られるまでのフローを図 4 に示す。カメラから取得された咽頭の画像データ及び使用者が入力した問診情報は、医療機関内に設置されたコンソール、又は医療機関内若しくは外部機関に設置されたサーバーに送信され、解析ソフトウェアによるパターン認識処理等の解析が行われる。解析結果は、コンソールシステムではコンソールに表示され、クラウドシステムでは端末用ソフトウェアがインストールされた汎用タブレット PC 等に表示される。

表 2 入力問診情報

	パラメータ	備考
1	氏名	患者特定のために用いる。
2	性別	入力値：男・女
3	生年月日	入力値から算出した年齢が 6 歳未満の場合はエラーが表示される。
4	受診時体温	入力範囲：34.0～43.0℃
5	発症からのピーク時体温	入力範囲：34.0～43.0℃
6	発症日時	入力情報より発症からの時間が算出される。
7	心拍数	入力単位：6～120bpm
8	受診前の解熱剤服薬（市販薬を含む）の有無	入力値：有・無
9	過去 3 日以内の発熱患者、又はインフルエンザ患者との接触の有無	入力値：有・無
10	関節痛の有無	入力値：有・無
11	筋肉痛の有無	入力値：有・無
12	頭痛の有無	入力値：有・無
13	全身倦怠感の有無	入力値：有・無
14	食欲の有無	入力値：有・無
15	悪寒の有無	入力値：有・無
16	発汗の有無	入力値：有・無
17	咳嗽の有無	入力値：有・無
18	咽頭痛の有無	入力値：有・無
19	鼻汁・鼻閉の有無	入力値：有・無
20	扁桃炎の有無	入力値：有・無
21	消化器症状の有無	入力値：有・無
22	扁桃の白苔の有無	入力値：有・無
23	扁桃の発赤の有無	入力値：有・無
24	インフルエンザワクチン接種歴の有無	入力値：有・無
25	ワクチン接種時期（月）	入力範囲：1～12 月
26	ワクチン接種時期	入力値：上旬・中旬・下旬・不明



図 3 カメラ用舌圧子

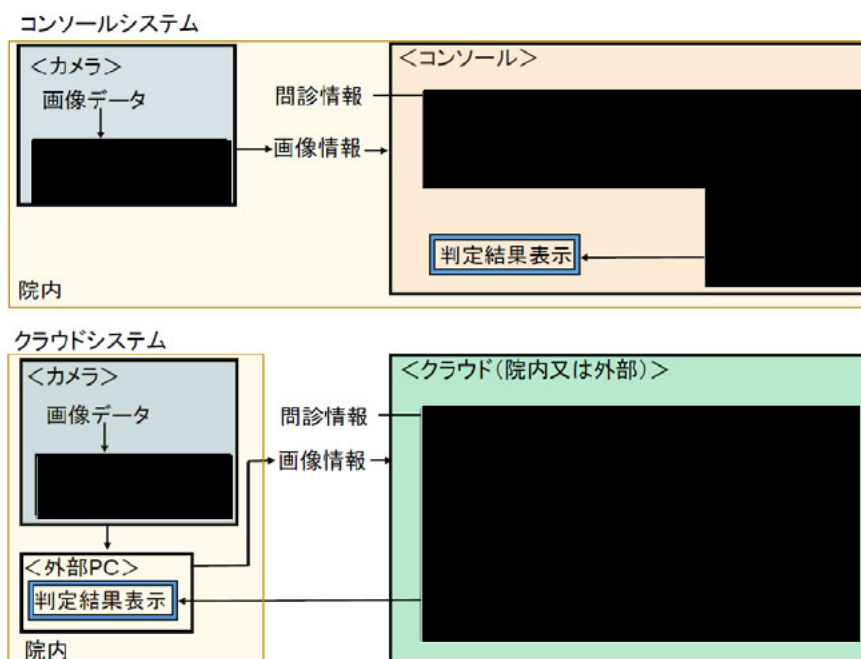


図 4 結果判定までのフロー図

本品に搭載されている解析ソフトウェアは、表 3 に示す臨床研究 (jRCTs032190120)[※] の患者データを深層学習することにより構築された。学習用データは、表 4 に示すとおり PCR 法検査結果、■■■■ 及び ■■■■ の有無に偏重が生じないように考慮し抽出された ■■■■ 症例の ■■■■ 枚の画像データが採用された。

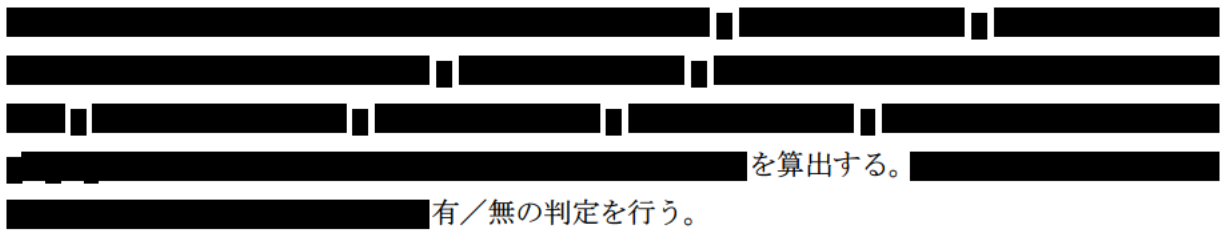
表 3 臨床研究 (jRCTs032190120)[※] の概要

研究名	インフルエンザ濾胞に関するデータ収集研究
研究種別	特定臨床研究
研究目的	インフルエンザを疑う被験者を対象に臨床情報を収集するとともに、開発中の咽頭後壁撮影用カメラ、コンソール、および舌圧子を用いて、咽頭後壁の写真を撮影する。これによりインフルエンザ感染の有無による濾胞の分布や形状の差、バリエーションについて観察し、将来的にインフルエンザ診断支援 AI プログラム開発するための学習データおよび検証データを収集する。
実施期間	20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日~20 ■■ 年 ■■ 月 ■■ 日
施設数	64 施設
症例数	9047 症例
画像枚数	■■■■ 枚

表 4 学習用データの内訳

項目	内訳	症例数
PCR 法検査結果	陽性	■■■■
	陰性	■■■■
■■■■ ■■■■	■■ ■■■■	■■■■
	■■■■ ■■■■	■■■■
	■■■■ ■■■■	■■■■
	■■■■ ■■■■	■■■■
	■■ ■■■■■■■■	■■■■
■■■■■■■■ ■■■■■■	■■	■■■■
	■■	■■■■
合計症例数		■■■■
総画像枚数		■■■■ 枚

本品に搭載されている解析ソフトウェアの判定アルゴリズムを図 5 に示す。まず、



解析結果は、図 6 に示すとおり「インフルエンザ感染症に特徴的な咽頭所見・症状」の有無について、「⊕検出あり」、「⊖検出なし」として使用者側に提示される。また、解析不能であった場合には、再度撮影を促すアラートが表示される。

なお、本品は市販後の追加学習による性能向上が意図された製品ではない。

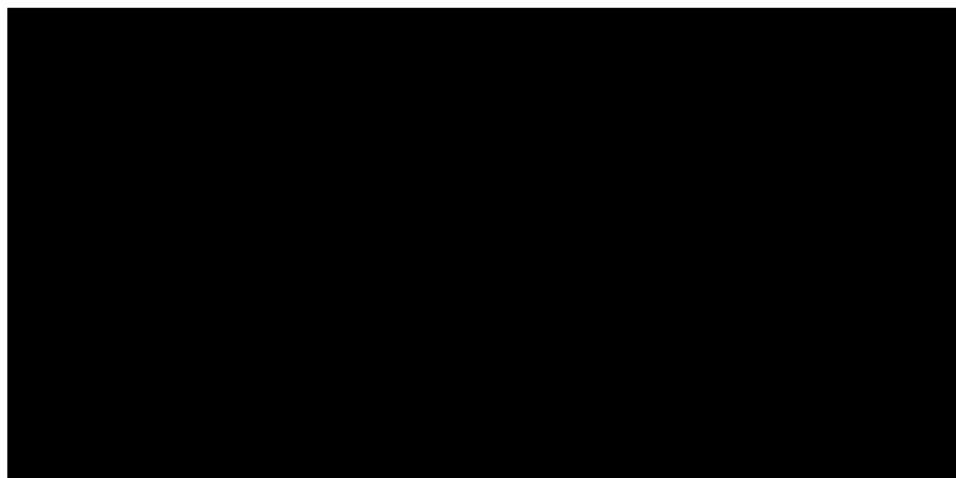


図 5 判定アルゴリズムの流れ

名前: tanaka hanako 性別: 女 年齢: 27歳 (1994年06月19日)

解析結果

インフルエンザ感染症に特徴的な咽頭所見・症状の検出

 検出あり

図 6 解析結果の表示例

2. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

インフルエンザウイルス感染症の迅速かつ確実な診断は、抗インフルエンザ薬の適切な使用や感染拡大防止のために重要である。本邦におけるインフルエンザウイルス感染の診断は、臨床症状の観察やイムノクロマト法を用いた体外診断用医薬品である「一般的名称：インフルエンザウイルスキット」（以下「イムノクロマト法検査」という。）等を用いた検査結果から総合的に診断を行うことが標準的な診断方法である。イムノクロマト法検査は 90%以上の高い特異度を示すとされており、イムノクロマト法検査で陽性の場合の多くは、インフルエンザウイルス感染者と診断される。一方、イムノクロマト法検査で陽性判定を得るには、一定の抗原量が必要であり、イムノクロマト法検査の感度は 52.2 - 62.3%と高くないことが知られている^{1,2,3}。イムノクロマト法検査の感度が低い原因として、発症からの経過時間が短いほど抗原量が少ないことが挙げられる。そのため、通常診療において、発症当日はイムノクロマト法検査の検査結果が陰性であっても、翌日の再検査では陽性となる症例は少なくない。特に、発症 12 時間以内では感度が低い傾向があり、発症 12 時間以内に抗インフルエンザ薬が投与された症例は、最終的に陽性と判定された患者のうち 3 割程度にとどまっている⁴。

また、イムノクロマト法検査を使用するための検体採取において、粘液採取用綿棒の鼻咽頭への挿入による患者のくしゃみ反射や咳反射に起因する医療従事者の飛沫暴露の危険性がある。加えて、綿棒挿入による患者への侵襲性そのものが鼻出血の原因となることもある。

近年、宮本らは、インフルエンザウイルス感染症に固有の咽頭後壁リンパ濾胞の形状等の有無を確認することにより、発熱から 12 時間以内、最短で発症後 1 時間での早期診断が可能であること、及びイムノクロマト法検査よりも優れた感度、特異度（感度 98.8%、特異度 100%）でインフルエンザウイルス感染を診断することが可能であることを報告した⁵。

以上を踏まえ、申請者は AI 技術を用いた咽頭部の画像解析により、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見を検出し、より低侵襲にインフルエンザウイルス感染症の診断を補助とすることをコンセプトとして、本品を開発するに至った。

(2) 外国における使用状況

2022 年 2 月時点で薬事承認を受けている国はない。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概要>

本品のシステム全体の性能及び安全性に関する規格として、感度、特異度、電気的安全性及び電磁両立性、機械的安全性並びにソフトウェアライフサイクルプロセスが設定された。

カメラの性能及び安全性に関する規格として、挿入部最大径、視野角、視野方向、照度、解像度、並びに内視鏡機器の基礎安全及び基本性能を定めた規格（JIS T 0601-2-18:2013）への適合が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、申請者が設定した性能及び安全性に関する規格に係る資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。なお、システム全体の規格として設定された感度及び特異度については、臨床試験のプロトコルに定められた規格に基づいており、また、閾値は文献^{1,2,3}から臨床的意義のある値が設定されているため、特段の問題はないと判断した。

(2) 性能に関する資料

<提出された資料の概要>

本品のシステム全体の性能を裏付ける資料として、感度及び特異度に関する臨床試験成績が提出された。また、カメラの性能に関する資料として、挿入部最大径、視野角、視野方向、照度及び解像度に関する資料が提出された。試験の結果はいずれも規格に適合しており、本品の性能が担保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(3) 安全性に関する資料

1) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概要>

カメラ、カメラスタンド及びコンソールの電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（JIS T 0601-1:2017）、医用電気機器の電磁両立性について定めた規格（JIS T 0601-1-2:2018）及び内視鏡機器の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた規格（JIS T 0601-2-18:2013）に適合することを示す資料が提出された。試験の結果はいずれも規格に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 機械的安全性

<提出された資料の概要>

機械的安全性に関しては、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（JIS T0601-1:2017）への適合を示すために提出された資料において、併せて評価され、機械的安全性が確保されていることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

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 41 条第 3 項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」という。）への適合性を宣言する旨が説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査をした。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品の手技は咽頭鏡と同様であり、インフルエンザウイルス感染症の診断が行える医師であれば特段の訓練等を必要とせず実施可能と考える。これらのことから、第 1 条の適合性は問題ないと判断した。

- ② 医療機器の性能及び機能を適切に発揮することを定めた第 3 条への適合性、及び医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の<総合機構における審査の概要>の「(1) 本品の有効性及び安全性について」で述べるように、追加試験において性能目標を満たす成績が得られ、インフルエンザ様の症状を呈する患者に対して、有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- ③ 他の医療機器と併用される場合の使用環境に対する配慮について定めた第 9 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の<総合機構における審査の概要>「(1) 本品の有効性及び安全性につ

いて」で述べるように、本品に関連する有害事象はいずれも軽度な事象であったことから、第 9 条への適合性は問題ないと判断した。

- ④ 測定機能に対する配慮を定めた第 10 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 性能に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品をインフルエンザウイルス感染症の診断の補助に使用するために十分な感度及び特異度並びにカメラの性能が示されたことから、第 10 条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑤ プログラムを用いた医療機器の開発ライフサイクルに関する配慮を定めた第 12 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(1) 性能及び安全性に関する規格」及び「(2) 性能に関する資料」の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、ソフトウェアライフサイクルプロセスが適切になされていること及び本品が適切に動作することが評価されており、妥当性が示されたことから、第 12 条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑥ 能動型医療機器に対する配慮について定めた第 13 条、医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第 14 条及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮について定めた第 15 条への適合性については、以下のとおり判断した。

前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(2) 性能に関する資料」並びに後述するニ項（リスクマネジメントに関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の能動型医療機器に対する配慮、医療機器の機械的危険性に対する配慮及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮に関する妥当性が示されたことから、第 13 条、第 14 条及び第 15 条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑦ 注意事項等情報による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項（臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料）の＜総合機構における審査の概要＞「(2) 本品による検査の臨床的位置付けについて」で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品の臨床的な位置づけや使用目的を十分理解した上で、本品を適切に使用することが重要である。そのため、使用目的において、本品の臨床的な位置づけを明確にすると共に、注意事項等情報等においても十分な情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に評価した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

<提出された資料の概略>

リスクマネジメントの医療機器への適用を定めた規格（JIS T 14971:2012）を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査を行い、前述したロ項（設計及び開発に関する資料）の「(3) 安全性に関する資料」及びハ項（法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料）の<総合機構における審査の概要>で述べた事項も踏まえて総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の製造方法に関する情報として、製造工程及び製造所に関する資料が提出された。また、品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

本申請における臨床試験成績として、本品の前世代品（以下「治験機器」という。）を用いた、国内 11 施設、708 例を対象に実施された臨床試験（以下「本臨床試験」という。）成績が提出された。しかし、後述するように、本臨床試験では、事前に設定した性能目標を満たすことができなかった。このため、申請者は[]の改良等のプログラムの変更、カメラ基底部へのモニタを設置する改良等を行い、本品の開発に至った。このため、本臨床試験成績に加え、本品の性能を確認する試験成績として、本臨床試験にて収集された患者データのうち、解析不能となったデータを除いた患者データを用いた試験（以下「追加試験」という。）が提出された。

(1) 本臨床試験（実施期間：20[]年 1 月 [] 日～20[]年 3 月 [] 日）

1) 試験デザイン

本臨床試験の概要を表 5 に示す。本臨床試験は、インフルエンザ様の症状を呈する患者を対象に、本邦にて実施された非盲検多施設共同試験である。試験方法はインフルエンザ様の症状を呈する患者に対して、3 つの検査（治験機器[※]、イムノクロマト法検査、PCR 法検査）を実施し、当該検査結果を比較するものであり、708 例が登録された。安全性評価は登録症例 708 例から 2 例を

除外した 706 例（以下「SAS 集団」という。）にて実施された。また、登録症例から 36 例を除いた 672 例（PCR 法検査陽性例 199 例、陰性例 473 例）（以下「FAS 集団」という。）の対象症例により有効性の解析が実施された。各症例の内訳及び中止の理由は、図 7 に示すとおりである。

表 5 本臨床試験の概要

試験目的	インフルエンザ様症状を呈する患者を対象に、治験機器の有用性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同試験
登録症例数	708 例
実施施設数	11 施設（日本）
対象	（選択基準） 本臨床試験に登録する患者は以下の主要な選択基準を満たすことが求められた。 1. 治験参加に本人又は代諾者の自由意思による文書同意が得られた者 2. 同意取得時の年齢が満 6 歳以上の者 3. 以下①～④のうち 2 項目以上に該当する者〔ただし①～③については慢性症状（同意取得時点で 48 時間を超えて持続しているもの）である者を除く〕 ①37.0℃以上の発熱（自宅測定等で 37.0℃以上の場合も含む） ②関節痛、筋肉痛、頭痛、又は全身倦怠感若しくは食欲不振等の全身症状 ③咳嗽、咽頭痛、又は鼻汁・鼻閉を伴う呼吸器症状 ④インフルエンザ発症患者との濃厚接触など、医師の判断によりインフルエンザ感染症の可能性が疑われる （除外基準） 臨床試験に登録する患者は、以下の主要な除外基準のいずれにも該当しないこととした。 1. 動揺歯を有する者 2. 治験機器が接触する口腔内部位に、重度の病変を有する者 3. 重度の嘔気を有し、治験機器の使用が不適切と医師が判断した者 4. 治験機器による開口位撮影が困難な者 5. 意識障害又は呼吸障害（呼吸不全）の者 6. 同意取得日から治験期間終了日までに他の臨床試験又は臨床研究に参加の予定がある者（市販後調査は除く） 7. 治験実施計画書の遵守及びフォローアップが不可能な者（精神的、家族的、社会的、地理的などの理由による） 8. 小児において本治験への理解度が明らかに不十分である者 9. その他、治験担当医師が、本治験の対象として不適当と判断した者
主要評価項目	ゴールドスタンダードと考えられる PCR 法検査に対する治験機器を用いた検査のインフルエンザ罹患判定における感度と特異度 達成基準：感 度 ■■■%（95%信頼区間下限値）以上 特異度 ■■■%（95%信頼区間下限値）以上
副次評価項目	1. 現在広く使われているイムノクロマト法検査と比較した場合の、治験機器のインフルエンザ罹患判定における感度の非劣性 - 達成基準：偽陰性率 ■■■%（95%信頼区間上限値）より小さくなる - 陽 性 率 ■■■%（95%信頼区間下限値）より大きくなる 2. イムノクロマト法検査では診断感度が劣るとされる発症早期の患者に対する治験機器の感度の優越性 3. インフルエンザ AI 判定における咽頭画像の有用性 4. イムノクロマト法検査と比較した治験機器の検査に伴う痛み及び涙流 5. 治験機器使用における空嘔吐・嘔吐の発現率 6. 治験機器に搭載された AI プログラムのインフルエンザ罹患判定における感度と特異度 7. イムノクロマト法検査と比較した治験機器の使用感・被使用感 8. 医師が診断に使用した画像が不良な症例のみ画像を再選択した場合の AI プログラムのインフルエンザ罹患判定における感度と特異度

症例数の設計について、主要評価項目に設定されている感度は、95%信頼区間の下限が上回るべき閾値を■%、治験機器に期待する割合を■%、検出力を■%とし、PCR 法検査陽性例の必要検体数を■例とした。特異度は、95%信頼区間の下限が上回るべき閾値を■%、治験機器に期待する割合を■%、検出力を■%とし、PCR 法検査陰性例の必要検体数を■例とした。加えて、脱落症例及び副次評価項目の設定を考慮し、700 症例を目標症例数として設定した。



注 1) 除外理由 同意書の記載漏れ (2 例)

注 2) 除外理由 ①AI 判定に使用する画像を選択しなかった (18 例)

②黒点の映り込み (4 例)

③規定回数を超えた撮影の実施 (2 例)、撮影後画像の未選択 (2 例)
画像の曇り (2 例)

④その他 (6 例)

図 7 症例の内訳及び中止の理由

2) 患者背景

本臨床試験に組み入れられた患者背景は、表 6 に示すとおりである。

表 6 患者背景

項目	区分	
対象被験者数		706
性別（人数）	男性（割合）	341(48.3%)
	女性（割合）	365(51.7%)
年齢（歳）	測定数	706
	平均値（標準偏差）	33.8(17.6)
	中央値（最小値,最大値）	33.0(6,88)
発症からの時間（時間）	測定数	706
	平均値（標準偏差）	27.8(31.1)
	中央値（最小値,最大値）	23.0(1,697)
受診時体温（度）	測定数	706
	平均値（標準偏差）	37.48 (0.85)
	中央値（最小値,最大値）	37.30(35.1,40.2)
発症からのピーク時体温（度）	測定数	706
	平均値（標準偏差）	38.22(0.80)
	中央値（最小値,最大値）	38.20(36.2,40.7)
インフルエンザワクチン接種の有無	あり（割合）	300(42.5%)
	なし（割合）	406(57.5%)
発熱患者・インフルエンザ患者との接触の有無	あり（同居人）（割合）	96(13.6%)
	あり（学校・職場）（割合）	120(17.0%)
	あり（その他）（割合）	11(1.6%)
	なし（割合）	485(68.7%)
PCR 検査	陽性（A 型）（割合）	150 (21.2%)
	陽性（B 型）（割合）	58 (8.2%)
	陰性（割合）	497 (70.4%)
	未実施（割合）	1 (0.1%)

3) 試験成績

①主要評価項目

本臨床試験の有効性主要評価項目は「PCR 法検査に対する治験機器を用いた検査のインフルエンザ罹患判定における感度と特異度」で、感度 ■■■% [下側 95%信頼区間]、特異度 ■■■% [下側 95%信頼区間] の性能目標が設定された。

FAS 集団における試験成績は、感度 ■■■% (下側 95%信頼区間：■■■%)、特異度 ■■■% (下側 95%信頼区間：■■■%) であった (表 7)。この試験結果から、特異度については仮説の検証ができたものの、感度では仮説を検証することができなかった。

表 7 PCR 法検査を真値とした治験機器の感度、特異度の評価

項目	点推定値	信頼区間*	P 値**
感度	■■■	■■■	■■■
特異度	■■■	■■■	■■■

*mid-P を用いた正確な信頼区間。感度・特異度は片側 95%信頼区間 (下側信頼限界)。

**mid-P を用いた正確な二項検定による片側 P 値。

②副次評価項目

主な結果は以下のとおりであった。

i) 「イムノクロマト法検査と比較した場合の治験機器のインフルエンザ罹患判定における感度の非劣性」について

治験機器のイムノクロマト法検査に対する感度の非劣性を評価するため、FAS 集団のうち PCR 法検査及びイムノクロマト法検査が共に陽性と判定された対象症例 157 例に対して治験機器の解析結果を比較し、偽陰性率及び陽性的中率が評価された。その結果は表 8 に示すとおり、治験機器で陰性と判定された被験者の割合 (偽陰性率) は ■■■% (上側 95%信頼区間：■■■%)、陽性的中率は ■■■% (下側 95%信頼区間：■■■%) であり、事前に設定した偽陰性率に関する 95%信頼区間の上限値の達成基準 ■■%、及び陽性的中率に関する 95%信頼区間の下限値の達成基準 ■■%をいずれも満たさず、仮説を検証することができなかった。

表 8 PCR 法検査及びイムノクロマト法検査の陽性症例における治験機器の評価

治験機器	症例数	割合(信頼区間*)	P 値**
陰性	■■■	■■■% (■■■)	>.999
陽性	■■■	■■■% (■■■)	>.999

*mid-P を用いた正確な片側 95%信頼区間。偽陰性 (上段) は上側信頼限界、陽性的中率 (下段) は下側信頼限界。

**mid-P を用いた正確な二項検定による片側 P 値。

ii) 「イムノクロマト法検査では診断感度が劣るとされる発症早期の患者に対する治験機器の感度の優越性」について

問診情報による発症時点以降の経過時間ごと (6 時間ごと) に PCR 法検査陽性例に対する治験機器とイムノクロマト法検査による感度の比較評価を実施した。その結果は表 9 に示すとおり、

FAS 集団のうち PCR 法検査陽性と判定された 199 例に対して、経過時間のカテゴリ別にイムノクロマト法検査と治験機器の感度を比較したところ、発症後経過時間別で両者の間に有意な差は認められず、感度についての優越性は認められなかった。

表 9 経過時間のカテゴリ（6 時間ごと）別の PCR 法検査陽性例を対象とした
各検査法の感度の比較

経過時間	検査法	対象症例数	陽性症例数	陽性割合 (信頼区間*)	P 値**
0-6 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
6-12 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
12-18 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
18-24 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
24-30 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
30-36 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
36-42 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
42-48 時間	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	
48 時間以上	イムノクロマト	■	■	■■■% (■■■■)	■■■
	治験機器	■	■	■■■% (■■■■)	

*mid-P を用いた正確な両側 90%信頼区間.

**mid-P を用いた正確な χ^2 検定.

iii) 「イムノクロマト法検査と比較した治験機器の検査に伴う痛み及び涙流」について

FAS 集団 672 例について、各検査法において検体採取に伴い被験者の感じる痛みを痛み評価スケール（以下「NRS」という。）及び涙流の有無を評価した。その結果は表 10 に示すとおり、NRS の平均値は、イムノクロマト法検査で 5.1、治験機器で 0.8 であり、治験機器での痛みの程度がイムノクロマト法検査での痛みの程度よりも軽度であったことが示された。

表 10 イムノクロマト法検査と比較した痛みの評価

項目	イムノクロマト	治験機器	差*	P 値**
NRS	5.1	0.8	4.3	<.001

*イムノクロマト法検査法-治験機器法.

**対応のある片側 t 検定 (上側).

また、「イムノクロマト法検査、流涙あり」かつ「治験機器、流涙なし」の被験者の割合は 55.5% (373 例) で、「イムノクロマト法検査、流涙なし」かつ「治験機器、流涙あり」の被験者の割合は 0.4% (3 例) であり、涙流頻度はイムノクロマト法検査の方が有意に高いという結果であった (表 11)。

表 11 イムノクロマト法検査と治験機器の流涙頻度の比較

イムノクロマト	治験機器		合計	P 値*
	流涙あり	流涙なし		
流涙あり	46 (6.8%)	373 (55.5%)	419 (62.4%)	<.001
流涙なし	3 (0.4%)	250 (37.2%)	253 (37.6%)	
合計	49 (7.3%)	623 (92.7%)	672	

*McNemar 検定.

iv) 「治験機器の使用における、空嘔吐（えずきを含む）及び嘔吐の発現率」について

治験機器は構成品のカメラを咽頭に挿入して咽頭画像を撮影することから、FAS 集団における空嘔吐及び嘔吐の発生率を評価した。その結果、空嘔吐が 9 例（発現率：1.3%）で、嘔吐した症例はみられなかった（表 12）。

表 12 空嘔吐、嘔吐の発生率

項目	発現者数	発現率 (信頼区間*)
空嘔吐	9	1.3% (0.7, 2.2)
嘔吐	0	0.0% (-)

*mid-P を用いた正確な両側 90%信頼区間.

③有害事象

本臨床試験では、登録された 708 症例のうち、SAS 集団の 706 症例で安全性評価が行われた。その結果、12 例で 12 件（発現率：1.7%）の有害事象が認められた（表 13）。発生した有害事象の全てがレッチング（空嘔吐又はえずき）であり、その重症度は全て軽度なものであった（表 14）。

表 13 有害事象一覧

項目	対象例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	両側 95%信頼区間*
有害事象	706	12	12	1.7	0.9, 3.0

*Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%信頼区間.

表 14 有害事象の事象別、重症度別発現例数

器官大分類	基本語	グレード			合計
		軽度	中等度	重症	
胃腸障害	レッチング	12 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (1.7%)

MedDRA/J バージョン 22.1.

④不具合

SAS 集団において使用された 16 台の治験機器のうち、12 件の不具合が報告された。最も多く発現した不具合は、画像への黒点の映り込みで 4 例 (0.6%) に認められた (表 15)。なお、いずれの不具合も被検者への健康被害はなかった。

表 15 不具合一覧

不具合の状態	発現頻度	
	例数 (発現率)	件数
AC アダプター接続部の抜け落ちによる電源消失	2 (0.3%)	2
QR コード読み込み後のフリーズ	1 (0.1%)	1
USB への画像の取り込み失敗、画像消失	1 (0.1%)	1
画像が適切に保存されていない	1 (0.1%)	1
画像の曇り	3 (0.4%)	3
画像へ黒点の映り込み	4 (0.6%)	4

(2) 追加試験 (実施期間: 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日)

1) 追加試験実施にかかる背景

本臨床試験の結果を踏まえて、申請者は表 16 に示す治験機器の改良を行った。申請された製品 (本品) は当該改良後の製品である。追加試験は、改良後の製品の性能を確認することを目的に実施された。

表 16 改良内容の詳細

項 目	内 容
①プログラムの変更	・ の導入 - のような検出方法の導入) - の改良 - を自動化、の標準化) ・ 前処理の改善 - 画像を学習) 等
②CPU、GPU の変更	処理速度の向上
③カメラの変更	・ 使用者の利便性向上のためカメラの基部にモニタを設置 ・ 内部電源駆動に変更

2) 試験デザイン

追加試験は、本臨床試験で収集された FAS 集団のうち、改良により本品では解析ができない解析不能データとなった 13 例を除いた 659 例（PCR 法検査 陽性例 196 例、陰性例 463 例）を用いて実施された。追加試験の概要を表 17 に示す。なお、追加試験のプロトコルにおいても、主要評価項目は本臨床試験と同様とされたが、表 16 に示した改良内容から、本品が安全性に及ぼす影響がないと判断し、本臨床試験で副次評価項目として設定した安全性にかかる一部の評価項目は追加試験では実施されていない。

表 17 追加試験の概要

試験目的	インフルエンザ様症状を呈する患者を対象に、本品の有用性を評価する。
試験方法	本品を用いて、本臨床試験で収集した患者データを本臨床試験と同一の方法で解析する。
解析症例数	659 例
主要評価項目	ゴールドスタンダードと考えられる PCR 法検査に対する本品のインフルエンザ罹患判定における感度と特異度 達成基準：感 度 ■%（95%信頼区間下限値）以上 特異度 ■%（95%信頼区間下限値）以上
副次評価項目	1.現在広く使われているイムノクロマト法検査と比較した場合の本品のインフルエンザ罹患判定における感度の非劣性 達成基準：偽陰性率 ■%（95%信頼区間下限値）以上 陽 性 率 ■%（95%信頼区間下限値）以上 2.イムノクロマト法検査では診断感度が劣るとされる発症早期の患者に対する本品の感度の優越性

3) 試験結果

①主要評価項目

追加試験における主要有効性評価項目の評価結果は、表 18 に示すとおり感度 76.0%（下側 95%信頼区間：70.7%）、特異度 88.1%（下側 95%信頼区間：85.5%）であった。感度、特異度いずれにおいても、設定した性能目標である感度 ■% [下側 95%信頼区間]、特異度 ■% [下側 95%信頼区間] を達成し、仮説が検証された。

表 18 PCR 法検査を真値とした本品の感度、特異度の評価

項目	点推定値	信頼区間*	P 値**
感度	76.0	70.7, 100.0	■
特異度	88.1	85.5, 100.0	■

*mid-P を用いた正確な信頼区間。感度・特異度は片側 95%信頼区間（下側信頼限界）。

**mid-P を用いた正確な二項検定による片側 P 値。

②副次評価項目

- i) 「イムノクロマト法検査と比較した場合の本品のインフルエンザ罹患判定における感度の非劣性」について

本品のイムノクロマト法検査に対する感度の非劣性を評価するため、FAS 集団のうち PCR 法検査及びイムノクロマト法検査が、共に陽性と判定された対象症例 157 例のうち、改良により本品では解析できない解析不能データとなった 3 例を除いた 154 例に対して本品の解析結果を比較し、偽陰性率及び陽性的中率が評価された。その結果は表 19 に示すとおり、本品で陰性と判定された被験者の割合（偽陰性率）は 21.4%（上側 95%信頼区間：27.3%）、陽性的中率は 78.6%（下側 95%信頼区間：72.7%）であり、事前に設定した偽陰性率に関する 95%信頼区間の上限値の達成基準■%、及び陽性的中率に関する 95%信頼区間の下限値の達成基準■%をいずれも満たさず、仮説を検証することができなかった。

表 19 PCR 法検査及びイムノクロマト法検査の陽性症例における本品の評価

本品	症例数	割合（信頼区間*）	P 値**
陰性	33	21.4% (0.0, 27.3)	>.999
陽性	121	78.6% (72.7, 100.0)	>.999

*mid-P を用いた正確な片側 95%信頼区間。偽陰性（上段）は上側信頼限界，感度（下段）は下側信頼限界。

**mid-P を用いた正確な二項検定による片側 P 値。

- ii) 「経過時間のカテゴリ（6 時間ごと）別の PCR 法検査陽性例を対象とした各検査法の感度の比較」について

問診情報による発症時点以降の経過時間ごと（6 時間ごと）に、PCR 法検査陽性例に対する本品とイムノクロマト法検査による感度の比較評価を実施した。その結果は表 20 に示すとおり、FAS 集団のうち PCR 法検査陽性と判定された 199 例に対して、経過時間のカテゴリ別にイムノクロマト法検査と本品の感度を比較したところ、発症後経過時間別で両者の間に有意な差は認めらず、感度についての優越性は認められなかった。

表 20 経過時間のカテゴリ（6 時間ごと）別の PCR 法検査陽性例を対象とした
各検査法の感度の比較

経過時間	検査法	対象症例数	陽性症例数	陽性割合 (信頼区間*)	P 値**
0-6 時間	イムノクロマト	5	3	60.0% (23.4, 89.4)	0.762
	本品	5	3	60.0% (23.4, 89.4)	
6-12 時間	イムノクロマト	12	8	66.7% (42.2, 85.7)	0.177
	本品	12	11	91.7% (70.1, 99.2)	
12-18 時間	イムノクロマト	33	20	60.6% (46.1, 73.8)	0.705
	本品	32	21	65.6% (50.9, 78.3)	
18-24 時間	イムノクロマト	55	41	74.5% (64.0, 83.2)	0.829
	本品	55	42	76.4% (65.9, 84.8)	
24-30 時間	イムノクロマト	43	39	90.7% (81.2, 96.2)	0.105
	本品	42	33	78.6% (66.7, 87.6)	
30-36 時間	イムノクロマト	11	10	90.9% (67.8, 99.1)	0.738
	本品	11	10	90.9% (67.8, 99.1)	
36-42 時間	イムノクロマト	18	17	94.4% (79.1, 99.4)	0.353
	本品	18	15	83.3% (64.9, 94.2)	
42-48 時間	イムノクロマト	19	17	89.5% (73.0, 97.4)	0.161
	本品	18	13	72.2% (52.6, 86.9)	
48 時間以上	イムノクロマト	3	2	66.7% (18.9, 96.7)	0.550
	本品	3	1	33.3% (3.3, 81.1)	

*mid-P を用いた正確な両側 90%信頼区間.

**mid-P を用いた正確な χ^2 乗検定.

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の有効性及び安全性について

総合機構は、以下に述べる点を中心に専門協議の議論を踏まえ審査を行った。

1) 試験デザインについて

診断機器の臨床的有用性を評価する場合は、ゴールドスタンダードとなる検査や最終診断等を真の正解（以下「SOT」という。）としたときの判定一致率、感度、特異度等を算出し、当該評価指標が他の検査に劣らないことなどを比較試験により検証することが一般的である。例えば、本品であれば、PCR 法検査を SOT としたとき、感度、特異度等がイムノクロマト法検査に劣らないことを直接的に比較する試験をデザインすることが想定される。しかしながら、本臨床試験や追加試験においては比較試験として実施せず、事前に設定した性能目標を満たすことを単群で評価している。比較試験として実施しなかったこと、及び性能目標の妥当性を含む試験デザイン全体の設定根拠について申請者に説明を求めた。

本臨床試験及び追加試験の主要評価項目は、PCR 法検査を SOT として、感度及び特異度を算出し、事前に実施した探索試験及び実臨床におけるイムノクロマト法検査の性能に関する公表文献³に基づき、感度■%、特異度■%を性能目標として設定した。本臨床試験においては、イムノクロマト法検査に加え、PCR 法検査の検体採取も必要であり、念入りの検体採取が行われることが想定された。したがって、本臨床試験におけるイムノクロマト法検査の結果がリアルワールドデータの結果と乖離する可能性を考慮し、試験デザインはイムノクロマト法検査との比較試験としていない。ただし、副次評価項目において、イムノクロマト法検査と比較する項目を設定し、副次評価項目も含めた総合的な評価を行う試験デザインとした。

2) 治験機器の改良に関する妥当性

申請者は以下のように説明した。

総合機構は、申請者の説明から、本臨床試験結果に基づく意図的な製品改良はできない状況であったと考え、当該説明は受入れ可能と判断した。

3) 追加試験成績から本品の有効性を評価することの妥当性について

申請者は以下のように説明した。

本臨床試験の患者データ以外のデータとして、臨床研究 (jRCTs032190120)[※]にて収集された患者データを用いた試験成績 (以下「臨床研究データを用いた試験成績」という。) を提示する (表 21)。この臨床研究データを用いた試験は、臨床研究 (jRCTs032190120)[※]にて収集された患者データのうち、XXXXXXXXXX PCR 法検査陽性 XXXX 例、陰性 XXXX 例の患者データを用いて実施した。その結果、感度 XXXX %、特異度 XXXX %であり、追加試験の成績 (感度 76.0%、特異度

88.1%)と臨床研究データを用いた試験成績(感度■■■%、特異度■■■%)を比較し、両者において同等の性能であることが認められたことから、本品の改良が本臨床試験結果のみに最適化されたものでないとする。

表 21 臨床研究 (jRCTs032190120)[※]にて収集された
患者データを用いた試験成績

		PCR 法		
		陽性	陰性	計
本品	陽性	■■	■■	■■■
	陰性	■■	■■■	■■■
	計	■■■	■■■	■■■

感度■■■% (■■■■)、特異度■■■% (■■■■)

総合機構は、本臨床試験及び臨床研究データを用いた試験成績の両者において、同等の性能であることが認められたことから、本臨床試験結果のみに最適化された改良ではないと考え、専門協議の議論も踏まえ、追加試験にて本品の有効性評価を行うことは妥当であると判断した。

以上のことより、追加試験の結果から副次評価項目として設定した「本品とイムノクロマト法検査の感度の非劣性」は示されていないものの、主要有効性評価項目として設定した「PCR 法検査に対する治験機器のインフルエンザ罹患判定における感度と特異度」の性能目標は達成されたため、本品の有効性は一定程度あると判断した。

4) 他の感染症との鑑別性能について

総合機構は、咽頭後壁にリンパ濾胞が発現するインフルエンザウイルス以外の感染症の種類、及びそれら感染症に対する本品の鑑別性能について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

咽頭後壁にリンパ濾胞が発生する感染症として、コロナウイルス、RS ウイルス、溶連菌、アデノウイルス、エンテロウイルス等が考えられる。本臨床試験及び追加試験においては、インフルエンザウイルスへの感染疑いのある臨床症状を示す患者が組み入れられていることから、リンパ濾胞が発生する他の感染症患者も組み入れられている可能性がある。この様な状況で、感度及び特異度の性能目標を達成していることから、鑑別性能についても問題ないとする。加えて、本品は問診情報により、インフルエンザウイルス感染時の特徴的な所見を考慮し、当該情報を含めて判定解析を行うことから、鑑別性能は問題ないとする。

総合機構は以下のように考える。

申請者の説明は、臨床試験結果及び本品の仕様を踏まえた説明としては理解できる。加えて、一般的に通常診療の中で咽頭画像を撮影することは少ないため、他の感染症の咽頭画像情報を得ることが難しく、現時点で本品の鑑別性能を十分に検討することには限界があると考ええる。一方、検討できるデータに限りはあるが、実施された臨床試験結果から他の感染症との鑑別性能を検討できないか、申請者に追加で説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本臨床試験実施時に採取された検体 659 例について、コロナウイルスⁱ等の PCR 法検査が実施されており、コロナウイルス陽性例は 659 検体中 113 例で確認され、本品とイムノクロマト法検査との陰性一致率は 88% (95/108) であった (表 22)。

表 22 特異性試験 (コロナウイルス)

	イムノクロマト	本品
陽性	5	17
陰性	108	95
合計	113	113

陰性一致率 : 95/108 (88%)

総合機構は、追加説明の結果から、一部のサブタイプのコロナウイルスに関して一定程度の特異性は示されていると考える。しかしながら、本臨床試験のプロトコルは、コロナウイルスとの鑑別性能を評価することを意図した設計とはなっておらず、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株などの鑑別性能については十分な検証は行われていない。このことから、この結果のみで、コロナウイルスに関する鑑別性能が十分に確認されたとまでは言えないと考える。また、リンパ濾胞が発生する可能性のあるコロナウイルス以外の他の感染症との鑑別性能に関する十分な知見は示されなかった。これらのことから、注意事項等情報の使用目的又は効果に関連する使用上の注意欄に「リンパ濾胞の異常は他の感染症でも認められる場合があり、現時点で本品はそれらの感染症との鑑別を十分に行える知見を有していない」旨、及び「他の感染症の疑いを否定できない場合、他の検査を必要に応じて実施する」旨の注意喚起を追記するよう指示し、申請者は了承した。

5) 安全性について

追加試験においては本臨床試験の患者データを用いて評価を行っていることから、新たに有害事象や安全性に関わる副次評価項目に関する評価は実施されていない。しかし、総合機構は、以下のとおりと考える。

ⁱ HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1

本品と治験機器の改良点に係る違いは、カメラの基底部にモニタがついたことのみであり、筐体がほぼ同等であることから使用方法に影響はなく、本品の安全性に影響を及ぼす差分はないと考え、治験機器の試験結果から本品の安全性を評価することは可能と判断した。治験機器を用いた本臨床試験の試験結果（表 14）で示したとおり、レッチング（空嘔吐又はえずき）の発生頻度は低く、また、検体採取にともなう痛みの度合いや涙流頻度がイムノクロマト法検査と比べ有意に低かったことから、本品の安全性に関して特段の懸念はないと判断した。

（2）本品による検査の臨床的な位置付けについて

総合機構は、本品の追加試験の結果等から本品の臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

発症からの経過時間が短い患者においては、イムノクロマト法検査では感度低下が生じており、抗インフルエンザ薬が適切に投与されていないことが臨床現場における課題であると考え。加えて、イムノクロマト法検査においては、検体採取時に綿棒やスワブを咽頭や鼻腔に挿入する必要があり、患者に痛みなどが生じることがあることから、患者の痛みなどがより生じにくい本品にはニーズがある。また、追加試験により本品の有効性が示され、安全性についても問題がないため、本品による検査の臨床的な臨床的位置づけは「イムノクロマト法検査の代替」が適切である。

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

現在、インフルエンザウイルス感染症の診断は、国立感染症研究所が発出している「インフルエンザ診断マニュアル⁶」等に基づいて行われている。これらの診断基準に基づくと、インフルエンザウイルス感染症の診断は季節などを考慮し、臨床症状から明らかにインフルエンザウイルス感染症と診断ができる場合は臨床症状のみで診断がなされ、臨床症状から判断が困難な症例は医師の判断でイムノクロマト法検査を用いて診断がなされている。本品は直接的にインフルエンザウイルスを観察しているものではなく、イムノクロマト法検査とは異なる製品である。加えて、追加試験の副次評価項目に設定した「本品とイムノクロマト法検査の感度の非劣性」は示されていない。これらのことから、申請者が考える「イムノクロマト法検査の代替」という位置づけは適切ではないと考えた。また、本品が提示する解析結果はあくまで「インフルエンザウイルス感染症に特徴的な咽頭所見・症状の検出」であることから、本品の臨床的位置づけについては「医師が臨床所見を観察する際の参考情報を提供し、診断補助を行う製品」とすることが適切であると考え。そのため、総合機構は臨床現場において本品による解析結果がイムノクロマト法検査による検査結果と同義であると誤解されることがないように、使用目的を以下のとおり変更するよう指示し、申請者は了承した。なお、診断の際には本品の解析結果のみならず、その他の臨床症状等を含め医師が総合的に診断を行う必要があることから、注意事項等情報にその旨の注意喚起をすることとした。

[使用目的]

本品は、咽頭画像の撮影及び撮影された画像上のリンパ組織（扁桃やリンパ濾胞を含む）等の咽頭所見と診療情報を併せて解析し、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見や症状等を検出することで、インフルエンザウイルス感染症診断の補助に用いる。なお、本品の解析結果のみで確定診断を行うことは目的としない。

加えて、この使用目的の変更に伴い、本品の解析結果画面の表示をインフルエンザウイルス感染症の症状・所見を検出していることが分かる表示に変更するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

また、本品はインフルエンザウイルス感染症に特徴的なリンパ濾胞を検出するという原理から、発症経過時間が長いほどリンパ濾胞が治癒するため感度が低下することが想定される。一方、イムノクロマト法検査は発症経過時間が短いほど抗原量が少ないために感度が低く、時間の経過と共に抗原量が増加し、感度が上昇する。前述した表 20 を発症後 12 時間ごとに感度を縦軸としてグラフ化したものを図 8 に示す。その結果、症例数は少ないものの、これを支持する傾向が見られた。

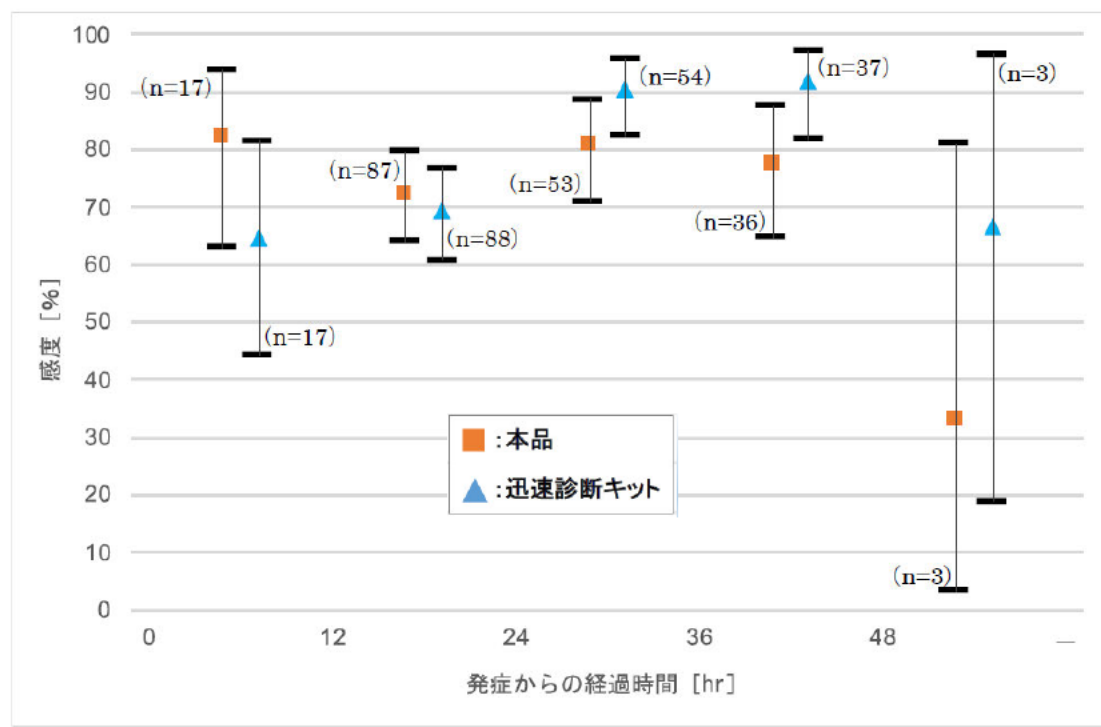


図 8 発症後 12 時間ごとの本品とイムノクロマト法検査の感度

総合機構は、使用者に本品の特徴を正しく情報提供する必要があると判断し、注意事項等情報にこの図 8 を示すと共に、インフルエンザウイルス感染症の発症経過時間に伴い本品の感度が異なる可能性が示唆されるため、判定の際には留意する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

以下の理由から製造販売後調査等の計画に関する資料は提出されなかった。

本品の手技は咽頭鏡と同様で容易であると考えられること、また、本臨床試験の結果から安全性に関する特段の懸念はなく、未知の有害事象の発生も想定されないことから、製造販売後の使用成績調査等は不要と考える。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の安全性については、「ロ．設計及び開発に関する資料」の「(3) 安全性に関する試験」、及び「へ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」で述べたとおり、本品の安全性に関して新たに市販後に確認すべき特段の懸念はないと考える。また、本臨床試験は通常診療で本品の使用が想定される患者が組み入れられ、実診療下に近い状況で実施されている。追加試験はこの患者検体を用いて実施されていることから、本品の対象患者に対する有効性は、追加試験において評価されたと考える。

これらのことから、総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、使用成績評価の指定は不要と判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

「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 35 年法律第 145 号)の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、インフルエンザウイルスに感染した疑いのある患者の診断に際して、使用者が入力した問診情報とカメラにより撮影された咽頭画像の情報を併せて解析し、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見や症状を検出するシステムである。本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 本品の臨床的な位置付けについてである。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

治験機器を用いて実施された本臨床試験成績、及び本臨床試験にて収集された患者データのうち、解析不能となったデータを除いた患者データを用いて、本臨床試験と同一の評価項目を用いて評価した追加試験成績により、本品の有効性及び安全性を評価した。

各試験の主要評価項目には「PCR 法検査に対する治験機器のインフルエンザ罹患判定における感度と特異度」が設定された。本臨床試験の感度と特異度の 95%信頼区間の下限値は、それぞれ

■%、■%であった。特異度については事前に設定した性能目標の■%を達成することができたが、感度は性能目標である■%を達成することができなかった。この結果を受けて、申請者は治験機器の改良を行い、本臨床試験にて収集された患者データのうち、解析不能となったデータを除いた患者データを用いて追加試験を実施した。追加試験における感度と特異度の95%信頼区間の下限値は、それぞれ70.7%、85.5%となり、事前に設定された性能目標を達成したため、本品の有効性はあると判断した。

本品の安全性については、本品と治験機器の違いは、カメラの基底部にモニタがついたことのみであり、筐体がほぼ同等であることから使用方法に影響はなく、安全性に影響を及ぼす差がないことから、本臨床試験成績の有害事象及び不具合に基づき評価された。本臨床試験で確認された有害事象として、レッチング（空嘔吐又はえずき）12例（1.7%）が報告されたが、いずれもすぐに回復に至っており、特筆すべき有害事象は認められなかった。このことより、本品の有効性に対して安全性に関するリスクは臨床上許容可能であると考えられた。

以上のことから、総合機構は本品を医師のインフルエンザウイルス感染症の診断を補助するための選択肢の一つとして承認することに特段の問題はないと判断した。

（2）本品による検査の臨床的位置づけについて

申請者はAI技術を用いた咽頭部の画像解析により、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見を検出し、より低侵襲にインフルエンザウイルス感染症の診断を補助とすることをコンセプトとし、本品の臨床的位置づけを「イムノクロマト法検査の代替」の製品となるよう開発を進めてきた。

本品は直接的にインフルエンザウイルスを観察しているものではないため、イムノクロマト法検査とは異なる製品である。加えて、追加試験の副次評価項目に設定した「本品とイムノクロマト法検査の感度の非劣性」は示されていない。また、本品が提示する解析情報はあくまで「インフルエンザウイルス感染症に特徴的な咽頭所見・症状の検出」である。このことから、本品の検査の位置付けは、「イムノクロマト法検査の代替」の検査ではなく、「医師が臨床所見を観察する際の参考情報を提供し、診断補助を行う製品」とすることが適切であると判断した。

また、本品はインフルエンザウイルス感染症に特徴的なリンパ濾胞を検出するという原理であり、本品の特徴等を十分理解して使用する必要があると判断し、診断の際には本品の解析結果のみならず、その他の臨床症状等を含め医師が総合的に診断を行う必要性等について、注意事項等情報で注意喚起することとした。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、使用目的又は効果を以下のように整備した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

【使用目的】

本品は、咽頭画像の撮影及び撮影された画像上のリンパ組織（扁桃やリンパ濾胞を含む）等の咽頭所見と診療情報を併せて解析し、インフルエンザウイルス感染症に特徴的な所見や症状等を検出することで、インフルエンザウイルス感染症診断の補助に用いる。なお、本品の解析結果のみで確定診断を行うことは目的としない。

なお、本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の指定は不要であるとする。

本件はプログラム医療機器調査会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

1. Bruning AHL, Leeftang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2017 Sep 15;65(6):1026-32.
2. Chartrand C, Leeftang MMG, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of Rapid Influenza Diagnostic Tests: A Meta-Analysis. Ann Intern Med 2012 Apr 3;156(7):500-511.
3. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. Ann Intern Med 2017 Sep 19;167(6):394-409.
4. Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, Takahashi T. Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: Analysis of 1000 hospitalized children. J Infect 2011 Oct;63(4):288-94.
5. 宮本昭彦, 渡辺重行. 咽頭の診察所見（インフルエンザ濾胞）の意味と価値の考察. 日大医誌 2013;72(1):11-8.
6. インフルエンザ診断マニュアル（第4版）. 国立感染症研究所. 2018.