

事 務 連 絡

平成13年10月18日

各都道府県薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局審査管理課
厚生労働省医薬局安全対策課
厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課

体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集について

体外診断用医薬品の取扱いについては、平成11年7月29日付け事務連絡において質疑応答集を示してきたところですが、今般、平成13年3月30日付け医薬発第301号医薬局長通知による申請区分の見直し等に伴い、別添のとおりその一部を改正いたしましたので、業務の際の参考とされるとともに、関係者に対する周知方よろしくをお願いします。



(別添)

体外診断用医薬品の取扱いに関する質疑応答集

<体外診断用医薬品の範囲>

Q-1.

薬発第662号通知・別添1ただし書きに「病原性の菌を特定する培地」とあるが、分離用にとどまるものは体外診断用医薬品に該当しないものと解してよいか。

(A) 専ら分離用として使用されるものについては、そのように解して差し支えないが、シリーズ的に使用され最終的に特定の病原微生物を同定できるものであれば体外診断用医薬品とみなされる。

Q-2.

細菌感受性試験を目的とせず、単に妨害細菌の発育阻止のために抗菌性物質を使用している培地又はディスクは、体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) 当該培地またはディスクが、薬発第662号通知・別添1の(1)に示す疾病等の診断又は病原性の菌を特定することを目的としないものであれば、体外診断用医薬品に該当しない。

Q-3.

コロニー数の計測に用いる培地、増菌用培地や、個々の菌ではなく細菌群としての確認培地は、薬発第662号通知・別添1ただし書きの「病原性の菌を特定する培地」ではないので、体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) それらのものについては、いずれも体外診断用医薬品に該当しない。

Q-4.

薬審1第5号通知の記の3-(1)に示される「補助的な試薬」について単独で流通させるとき、例えば「HDL-コレステロール測定に際して使用される血清分画試薬」のような表示を行ってよいか。

(A) 単独で流通させる補助的な試薬については、それ自体、体外診断用医薬品に該当しないものであって、体外診断用医薬品と紛らわしい表示等を行うことは適当でないが、例示された程度のものであれば差し支えない。

Q-5.

薬審1第5号通知の記の3-(2)に『「病原性の菌を特定する培地」とは、単独使用により病原性の菌を同定することができる培地をいうこと』とあるが、真菌の場合はどうか。

(A) 真菌の場合でも、細菌と同様である。

Q-6.

体外診断用医薬品と研究用試薬との判別については、どのように考えたらよいか。

(A) 薬発第662号通知・別添1に示されているとおり、体外診断用医薬品は疾病等の診断に使用することが目的とされているものである。したがって、当該品の目的が疾病等の診断であるか否かによって判断される。

なお、研究用試薬に体外診断用医薬品若しくはそれと誤解される表示を行うことは認められないのはいうまでもない。

Q-7.

「医薬品・食品・化粧品検査用」と表示する検査試薬は、体外診断用医薬品に該当するか。

(A) 専ら医薬品、食品又は化粧品の品質を検査するものであれば当たらないが、薬発第662号通知・別添1に示す疾病等の診断を目的とする場合は、体外診断用医薬品となる。

Q-8.

カラム、透析膜、固定化酵素膜等、検体検査用機器に組み込まれているものであって、補充用として別個に製造されるものは体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) 検体検査用機器に組み込まれるカラム、透析膜等は体外診断用医薬品ではなく、医療用具の一部と考えられたい。ただし、固定化酵素膜等、消耗品的・補充品的に扱われるものにあつては原則として体外診断用医薬品としているところである。

Q-9.

自動分析機用の標準品は、体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) 標準品のみでは、体外診断用医薬品に該当しない。

Q-10.

液体クロマトグラフィー用の溶離液は、体外診断用医薬品となるか。

(A) 体外診断用医薬品に該当しない。

Q-11.

形態検査用の試薬、例えば細胞診に用いられる単なる染色液、色素（ギムザ染色液、メイグルンワルド液等）は体外診断用医薬品に含まれないものと解してよいか。また、抗体法を応用した染色液についてはどうか。

(A) 単に形態的な観察を行うための染色液、色素については体外診断用医薬品に該当しないものであるが、酵素抗体法、けい光抗体法等により細胞、組織中の特定物質を同定し、疾病等の診断に供されるものは体外診断用医薬品である。

Q-12.

A B O式、R h式以外の血液型の判定用抗体（亜型判定のための抗A・B血清、レクチン類を含む）であつて、家系調査や法医学的研究に使用される検査試薬があるが、これらは体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) 専ら疾病の診断以外の目的（例えば、疫学調査等）で使用されるものであれば、そのように考えてよい。なおその場合、体外診断用医薬品若しくはそれと誤解される表示、広告等を行うことはできない。

Q-13.

ＡＢＯ式血液型ウラ試験、血液型不規則抗体スクリーニング及び不規則抗体同定検査には、血液型のタイピング（判定）がなされているいわゆるパネル血球が使用されているが、これらは体外診断用医薬品に当たるか。

(A) 専らオモテ試験の確認として用いるものであれば、薬審1第5号通知の記の3-(1)のただし書きに示す「補助的試薬」として、単独では体外診断用医薬品に該当しないと考えて差し支えない。ただし構成試薬に組み込む場合は、キットとして体外診断用医薬品の承認が必要である。

なお、それ自体は体外診断用医薬品に該当しないものであっても、オモテ試験に用いる体外診断用医薬品の性能等に影響を与えたり、誤用をまねく恐れのあるものであってはならない。

Q-14.

輸血検査において赤血球（血液型抗原）とその抗血清（血液型判定用血清又は血液型抗原に対する抗体）の反応を促進又は増強させるため、赤血球の浮遊媒体として生理食塩液以外にウシアルブミン溶液や低イオン強度液を添加することがある。特定のキットに対し用いられることを目的としていないものについて、体外診断用医薬品に該当しないものと考えてよいか。

(A) 薬審1第5号通知の記の3-(1)のただし書きに示す「補助的試薬」として、単独では体外診断用医薬品に該当しないと考えて差し支えない。

なお、血液型判定用抗体等と組み合わせて販売する場合は、キットとして体外診断用医薬品の承認を申請する際、構成試薬に含める必要がある。

Q-15.

血液交叉適合試験の際に、血液型抗原抗体反応の感度を上昇させることを目的として赤血球表面膜をプロメライン、フィシン、パバイン等の酵素剤で処理することが一般に行われているが、これらの処理剤は体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) Q-14と同様である。

<製造（輸入）承認申請の取扱い>

（申請区分）

Q-16.

血液型判定用抗体基準に記載されているクームス血清以外に、ヒト免疫グロブリンG、ヒト補体成分（C3b、C3dなど）等のそれぞれに対するいわゆる単特異抗グロブリン血清で、直接グロブリン試験陽性時の赤血球表面に結合している蛋白成分の同定等の特殊用途に使用されるものがあるが、これらは体外診断用医薬品に当たらないと考えてよいか。

(A) 当該蛋白質同定の目的が、薬発第662号通知・別添1の(1)のいずれかである場合は、体外診断用医薬品に該当する。

Q-17.

薬発第662号通知の記の2-(1)の①に関連して、測定対象物質が科学的に明らかでないということのみで区分1となることはないか。

(A) そのような場合には、既存の製品とのデータの相関性、抗体の由来の情報等から個別に判断する。

Q-18.

検体の種類が異ったものを申請する場合（例えば、血液を検体として測定するものが既に承認されているが、新たに尿を検体に測定するものを申請する場合等）は、どの区分となるか。

(A) 検体の種類が異っても、既存の測定対象物質であれば区分2の取扱いとなる。ただし、指定された測定項目又は新たな臨床診断上の意義が生じる場合は、区分2-Aとなる。

Q-19.

既に承認されている品目に異なる種類の検体を追加する場合には、承認事項の一部変更でよいか。

(A) 構成試薬中の反応系に関与する成分に変更がなければ、一部変更承認申請で異なる種類の検体を追加することができる。

Q-20.

例えば「効能効果」欄に「血中FDPの測定」と記載し承認された品目について「血中FDPのD分画の測定」と変更する場合に、新しい測定項目となるか。

* FDP : Fibrinogen and Fibrin degradation products (フィブリン体分解物)

(A) FDPとFDPのD分画の臨床的意義が異なり、明らかにD分画を測定し、FDPとFDPのD分画の間に相関性が認められない場合は新しい測定項目となる。
しかし診断的意義に違いはなく、両者に相関関係が認められる場合、「効能効果」欄の一部変更をする必要性は特にないものと思われる

(薬事・食品衛生審議会における審議・相談)

Q-21.

血液型判定用抗体基準の改正を要さないものであれば、専門協議の審議対象とならないと理解してよいか。

(A) そのように考えてよい。ただし、当該申請内容に疑義を生じた場合には、この限りではない。

Q-22.

HCV、HDV、HIV及びHTLVに係るものは相談事項とされているが、抗原、抗体は問わないのか。

(A) 抗原、抗体、遺伝子等を問わず、関連するものは原則として全て相談事項となる。

Q-23.

「行政当局の審査において疑義が生じたもの」とは、具体的にはどのようなものか。

(A) 例えば、既承認品目は検出用であるのに対して測定用として申請したもの（又はその逆）、データからみて測定能があるか評価が難しいもの等である。

(シリーズ名による申請)

Q-24.

生物学的製剤と生物学的製剤以外の製品を一つのシリーズとして申請できるか。

(A) 薬審1第5号通知の記の5-(2)に該当するものであれば、既存のシリーズ承認の一部変更として生物学的製剤である構成製品を追加する場合も含め、申請できる。
なお、当該品目の許可にあたっては生物学的製剤の製造（輸入）管理者が必要となる。

Q-25.

シリーズ（例えば〇〇テスト）として申請中に、同一シリーズ名を基幹名（例えば〇〇テスト(ab)）として測定項目が新しい品目を申請できるか。また、承認取得後はセットの形態で販売できるか。

(A) いずれもできる。ただし当該新測定項目の検査を、シリーズ中の測定項目と同時又は一連に行う合理性に関しては十分留意すべきである。
なお、当該シリーズ品目（〇〇テスト）について何らかの一部変更を行う際には、後から承認された品目（〇〇テスト(ab)）を構成製品として追加し、単一測定項目の品目としての承認については整理を行うこと。（医薬審第642号通知参照）

Q-26.

既に単一項目の製品として承認された品目で、シリーズとして組み合わせることができるものは、どのようにしたらよいか。

(A) 既に単一項目の検査のための製品として承認されたものについて、あえてシリーズ化する必要はないと考えるが、新たに構成製品を加える等、シリーズ名での承認を受けたいことを希望する場合には、申請して差し支えない。
ただし、当該シリーズの承認後、単一項目の製品として承認された品目については直ちに承認の整理を行うこと。（医薬審第642号通知参照）

Q-27.

シリーズとして申請し承認された品目に係る、以下の一部変更の取扱いについて示されたい。

- ア) シリーズ名の変更
- イ) 構成製品名の変更
- ウ) 構成製品中の反応系に関与する成分の変更
- エ) 構成製品の追加、変更又は削除

(A) ア) は新規品目として承認申請すること。
イ) ~エ) は承認事項一部変更として申請できるが、ウ) については構成製品の変

更として扱う。

(承認申請書：成分及び分量又は本質欄)

Q-28.

反応原理から見ると同じ作用をもつと考えられる成分が、反応系に関与する成分とされたり、それ以外の成分とされたりすることがあるが、その判断は何を目安に考えればよいか。

(A) 反応系に関与する成分か否かの判断は、原則として目的とした反応原理に関与するか否かによるものである。測定対象物質などが異なれば、同一物質で同じ作用と考えられても、反応系に関与するか否かは異なることがある。

Q-29.

R I Aの場合の反応系に関与する成分とは、トレーサー (R I 標識抗原又は抗体) のみと考えてよいか。

(A) トレーサーだけでなく、例えば第二抗体等も反応系に関与する成分に該当する。

Q-30.

キットの構成試薬のうち、抗体の名称の記載について例示願いたい。

(A) ポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体の別を明記し、モノクローナル抗体にあつては抗体産生細胞の由来 (ヒト又は動物種)、ポリクローナル抗体にあつては免疫した動物種を示し、抗原の由来 (ヒト、動物種、組換え体等) を付した名称とすること。

例1：抗ブタインスリンマウスモノクローナル抗体

例2：抗ブタインスリンモノクローナル抗体 (マウス)

Q-31.

薬審1第5号通知の記の5-(3)の①に関連して、構成試薬中の反応系に関与する成分以外の成分をキットから除く場合も軽微な変更として承認の一部変更の手続きは不要と考えてよいか。

(A) 性能に影響を与えない範囲であれば、差し支えない。

Q-32.

反応に関与する成分の変更は、一部変更承認と考えてよいか。

(A) 反応系に関与する成分について、性能が確認されている範囲で含量の幅記載を認めているところである。これを変更する場合には、新規の承認申請となる。

Q-33.

抗体を製するための免疫動物の変更は軽微な変更と考えてよいか。

(A) 当該抗体が反応系に関与する成分である場合には、軽微な変更とはならない。

(承認申請書：製造方法欄)

Q-34.

薬審1第5号通知の記の1-(2)で、『「製造方法」欄の記載に当たっては、各構成試薬の剤型、担体及び容器については、記載を要しない』とされているが、記載されていない剤形を粉体から液体へ変更するとき一部変更承認は不要であると考えてよいか。

(A) 薬審第268号通知の記の3に示しているように、性能(規格)の範囲内に限り、自由に変更できる。ただし、他の承認事項(例えば用法・用量)の変更を伴う場合には承認の一部変更が必要である。

Q-35.

製造方法欄に「ろ紙を溶液に浸した後、乾燥する」と記載された承認について、製造の工程を「溶液の濃度(試薬の濃度)を増し余分な溶液を例えばローラー等で絞り取った後に乾燥する」というように変えた場合、成分含量が変わっていなければ承認の一部変更は不要であると考えてよいか。

(A) 事例のような場合では、ローラー等で絞ったとしても最終製品における含量が変わることがなければ一部変更承認の必要はない。

(承認申請書：用法及び用量欄)

Q-36.

反応系に関与する成分を含む構成試薬を用いて複数の用法用量(測定方法)によりそれぞれの効能効果(測定対象)と性能を示すものがある場合、この申請はどのようにしたらよいか。

(A) 測定可能な対象ごとに用法用量(測定方法)、規格及び試験方法(性能)等をそれぞれ併記して申請すること。

Q-37.

操作法が大幅に異なる方法を新たに追加する場合、添付文書に承認された用法用量によるものとの相関を示す事項を記載するだけでよいか。

(A) 承認された用法用量の範囲を超える使用方法を追加する場合は、一部変更承認申請を行う必要がある。

(承認申請書：効能又は効果欄)

Q-38.

絶対的な抗体価を測定することは困難であることから、通常、抗体については「検出」を効能にしているが、急性感染などをみるためペア血清の相対的な抗体価を測定することがある。この場合、効能を「測定」とすることは認められるか。

(A) ペア血清を用いて相対的な抗体価をみるのが臨床診断上の意義を有し、当該品目はその能力を有している場合には、効能を「測定」として申請して差し支えない。

「測定」が新規測定項目になる品目にあつては、ペア血清を用いて測定することの意義を示すこと。なお、既承認品目で「測定」の効能を有するものがあつたとしても、現時点ではその意義が乏しい場合もあるので、事前に十分な検討を行うこと。

Q-39.

H I V抗体やH C V抗体価測定を「効能又は効果」欄に記載して申請するにあたって、どのような点に留意すべきか。

- (A) H I V及びH C V抗体価の測定についてもQ-38と同様に、申請時点におけるその意義について十分に検討することが必要である。

(承認申請書：貯蔵方法及び有効期間欄)

Q-40.

有効期間の設定にあたり、規格を割るまでの試験が必要か。また、2年有効と予想されるものについて1年間のデータで申請できるか。

- (A) 有効期間は、申請者が当該医薬品の保存条件の下で設定するものである。したがって、医薬審発第329号通知の記の2-(6)のア.で「有効期間の設定にあたっては、当該品目の特性及び流通期間を考慮すること」としており、これを満足するものであれば申請は受けつける。

Q-41.

「有効期間+ α 」についてR I Aのように極端に有効期間が短い場合の「+ α 」はどのように考えたらよいか。

- (A) 他の体外診断用医薬品では「+ α 」を1か月以上とするのが通常であるが、R I Aのように有効期間が極端に短い場合等、「+ α 」は当該製品の性能が確保できる有効期間を検証できるよう適宜設定して差し支えない。

Q-42.

専門協議品目の安定性試験の差換え時期として、薬審第166号通知の記の2-(2)に「承認審査終了時まで」とあるが、専門協議資料搬入時でよいか。それとも、差換える安定性試験資料を事前に当局に提示する必要があるのか。必要がある場合は、面接審査会（専門協議回答面接審査会も含む）から専門協議資料搬入時までの間でよいか。

- (A) 最終の専門協議の資料には添付されていなければならない。専門協議資料搬入前に審査担当官の確認を受けること。

Q-43.

薬審第166号通知の記の2-(3)に示される「苛酷な保存条件（温度）下の試験から、統計処理等により一定期間の安定性を推測し得る場合」について、具体的なガイドラインはあるか。また、当該安定性を推測する根拠となった試験成績は添付する必要があるか。

- (A) 特にガイドラインは定めていない。温度、湿度、実施期間等について、自社で確立した科学的根拠に基づき、適切に設定すること。

なお、安定性試験に関する資料は原則として申請時に添付する対象となっていないが、保管管理は必要である。

Q-44.

区分2の申請品目において、薬審第166号通知の記の2-(3)に基づき、6カ月の過酷な条件下の試験結果より18カ月の安定性が推測し得るとして、安定性試験終了予定日を1年後に設定し申請してもよいか。

(A) 6カ月以上先の期日を安定性試験の終了予定日に設定した場合、安定性に係る部分以外の審査が終了後も安定性試験の終了予定日以前に承認されることはないことに留意すること。安定性試験の終了予定日は標準的事務処理期間（6カ月）以内とされたい。

Q-45.

薬審第166号通知の記の2-(3)に基づき、苛酷な保存条件（温度）下の試験から、統計処理等により暫定的な有効期間を設定して申請したものの、通常の安定性試験では安定性が確認できなかった場合、どのようにすればよいか。

(A) すみやかに審査担当官へ連絡すること。同時に、暫定的な有効期間を推測できるとした根拠を全面的に見直すこと。その際、同じ根拠を用いた申請中の他の品目についても推測試験の適用の適否について再検討し、不適當であった場合は速やかに同様の措置をとること。

なお、通常の安定性試験で保証できた有効期間を設定して再申請することは差し支えないが、当該再申請にあっても承認に係る標準的事務処理期間は6ヶ月である。

Q-46.

有効期間の変更の一部変更承認申請において、薬審第166号通知の記の2-(3)のように苛酷な保存条件（温度）下の試験から、統計処理等により一定期間の安定性を推測し、暫定的な有効期間を定めて申請を行ってよいか。

(A) 認められない。

Q-47.

有効期間の変更の一部変更承認申請では、データの提出は不要と考えてよいか。

(A) 申請に際して添付は必要ないが、生データ等は自社で保管管理しておくこと。

(承認申請書：規格及び試験方法欄)

Q-48.

自動分析機用の製品であって複数の機種に対応するものの申請において、性能に関する記載は一つの機種を使って代表させることでよいか。

(A) 機種により性能が異らなければ、差し支えない。

Q-49.

感度試験の標準液を試料として操作するとき、標準液の濃度は、高・低の2濃度での確認でもよいか。高・中・低の3濃度で確認する必要があるか。また、用いる標準液は自社で調製したものでよいか。

(A) 感度試験の標準液濃度は、最小測定限界（定量下限）付近を含む2濃度で差し支え

ない。なお、特異性試験においては、高・中・低の3濃度を含むこと。
標準品については、可能な限り公開規格のあるもの、あるいは論文等に掲載されて
いるもの等、一般化し得るものとされたい。

Q-50.

再現性試験の試料の数はどの程度必要か。

(A) 特に定めていないが、少なくとも測定範囲内の2濃度で、その試料の数については
統計学的に解析が可能で十分評価できるものであることが必要である。

(承認申請添付資料：性能に関する資料)

Q-51.

医薬審第329号通知記の2(1)イ、2(4)に「測定範囲」としては、0濃度と
最小検出感度のどちらを記載すべきか。

(A) 原則として、最小検出感度を記載すべきである。

Q-52.

異常検体(溶血、乳び、黄疸等)及び薬物投与による影響、検体が2種以上(例えば
血清と血漿等)の場合の検体毎の相関性等、基礎検討事項について、臨床性能試験
データではなく社内試験成績で示すことでもよいか。
また、異常検体及び薬物投与による影響についての資料を、添加試験の成績で提示し
てもよいか。

(A) 実際の臨床使用時におけるそれらの影響等が評価できるものであれば、差し支えな
い。

(承認申請添付資料：臨床性能試験データに関する資料)

Q-53.

臨床性能試験の実施にあたって、なにか基準はあるか。

(A) 薬発第421号通知の記の7に示したとおり、体外診断用医薬品の臨床性能試験に
ついては、当分の間、旧施行規則第67条の例によって実施されたい。

Q-54.

臨床性能試験の依頼先について基準はあるか。

(A) 薬発第421号通知の記の7に示したとおり、体外診断用医薬品の臨床性能試験に
ついては、当分の間、旧施行規則第67条の例によって実施されたい。
依頼先としては、試験を適切に実施し得る経験と能力を有する研究者が在籍する公
的医療機関又は大学医療機関等であって、評価可能な信頼性のあるデータが得られ
ることが重要である。

Q-55.

臨床性能試験データにおいて患者の年齢、性別、コメント等は必要か。

(A) 相談品目にあっては、患者の年齢、性別、その他参考となる臨床所見に関するコメ
ント等の情報が求められる場合があるので、その解析も実施しておくこと。

(承認申請添付資料：相関性に関する資料)

Q-56.

同一項目を測定する既承認の製品が複数ある場合、どれを選択して相関性を比較すればよいか。

(A) 実際の臨床で汎用されているものから、感度等の性能を加味して対照とする製品を選択されたい。

Q-57.

相関性に関する判定基準はあるか。

(A) 測定項目によるが、一般的には検出用試薬であれば一致率90%以上、測定用試薬であれば回帰式に導入したとき対照品の測定値に対して90~110%がひとつの目安であり、この範囲を外れる場合には相関性が良好と見なされない。ただし検査目的によっては、これよりも厳しく判断されることもある。

Q-58.

測定を目的とした品目の申請における相関性に関するデータについて、特に留意すべき点はあるか。

(A) 測定物質の濃度が大きい確実陽性や小さい確実陰性のものだけでなく、カットオフ値近傍の検体も含めて測定範囲全体に分布させることとする等、当該診断薬の性能が適正に評価できるよう配慮すること。

Q-59.

相関性が良好でないものを申請できるか。

(A) 相関性が良好でないものを申請する場合には、相関性が良好でない理由、対照品と同等であるとする根拠、臨床使用上の問題がないと判断する根拠等の説明が必要となる。ただし申請者の主観を述べるのではなく、科学的根拠に基づいた説明を行うこと。場合によっては専門協議相談品目となることがある。なお、区分2としての申請の場合、その性能が既承認の製品と同等以上であることが原則である。

Q-60.

既存製品の測定値に対し120%の値で測定される製品であっても、以下の事例については臨床使用上の問題がないと判断してもよいか。

ア. 「結果を1.2で除して測定値として下さい」という注意書きを付す。

イ. 市場にある後発品同士を比較すると、その比は120%になった。

(A) いずれの事例も問題がある。

ア. 使用者に補正を課すのではなく、供給者が補正して供給されたい。

イ. メーカー間差を更に拡げてまで当該製品を供給することが、医療全体からみたメリットがあるかどうか十分に検討すべきである。

Q-61.

薬発第662号通知の記の1-(2)の①に示される「既承認医薬品等との相関性に関するデータ」は、申請者自身が行ったもの以外に、他の検査機関等で実施したものでよいか。

(A) 差し支えない。ただし、生データ等の提示を求められたときはすみやかに対応できなければならない。

(承認申請添付資料：外国データの利用等)

Q-62.

測定項目が新しい品目について、従来どおり国内で実施された臨床性能試験データが補完データとして必要か。

(A) 日本国内の臨床性能試験データが必要か否かは、日本人と外国人の人種的な差ならびに日本と外国の環境因子及び医療実態の差等が当該体外診断用医薬品の性能、臨床的意義に与える影響を考慮し判断されるが、できるだけ既に外国で実施された臨床性能試験データを活用することとしている。(医薬発第739号を参照のこと)

Q-63.

日本で臨床性能試験を行うことが困難な場合、外国データのみで申請してよいか。

(A) 日本で臨床性能試験を行うことが困難なものは、日本ではそれらの疾患が稀少例である等が考えられる。その場合、外国で実施された臨床性能試験データをできるだけ活用することとしているが、日本人と外国人の人種的な差ならびに日本と外国の環境因子及び医療実態の差等が当該体外診断用医薬品の性能、臨床的意義に与える影響を考慮し、個別に判断される。(医薬審第672号を参考とすること)

Q-64.

外国で実施された臨床性能試験データを提出する際、学会誌等において公表されたものでなければならないか。

(A) 必ずしも学会誌等に公表されたものでなくても差し支えないが、生データ等の提示を求められたときはすみやかに対応できなければならない。

Q-65.

申請品目が既に米国で承認を受けている場合、FDAに提出したデータをそのまま添付資料として利用できるか。

(A) 米国における承認状況に関わらず、既に外国で実施された臨床性能試験データがあればできるだけ活用することとしている。承認申請に際し添付すべき資料については、邦文で記載されたものでなければならないが、原文が英文で記載されたものにあつては、資料の原文及びその日本語要約を添付することにより、原則として全文の翻訳の添付を必要としない。(医薬発第256号を参照のこと)

Q-66.

外国データを利用する場合、外国データの原文(試験実施者本人の署名、又は署名入り陳述書の付いたもの)及びそれらの日本語訳の他に、提出が必要な書類はあるか。

(A) 原則としてない。原文が英文のものについては、日本語要約と原文を提出すること

で差し支えない。ただし、専門協議の審議及び行政当局の審査（医薬品機構における調査を含む）において必要と認めた場合は、全文翻訳の提出を求めることがある。（医薬発第256号を参照のこと）

（承認申請添付資料：依頼試験）

Q-67.

RIAについては、今後とも国立感染症研究所への依頼試験は不要と考えてよいか。

(A) 依頼試験成績が必要なものは、適宜事務連絡で示すこととしており、RIAについても対象となる。

Q-68.

臨床性能試験を依頼するために医療機関等に提供する場合には販売名は付さないこととされているが、国立感染症研究所へ試験を依頼する際の製品の名称はどうすればよいか。

(A) 国立感染症研究所への依頼試験においては、承認申請書と同じ販売名とすること。なお、国立感染症研究所への依頼試験は、臨床性能試験ではない。

（承認申請添付資料：その他）

Q-69.

医薬発第301号通知第2の2に「添付資料については現在の医学薬学の常識より考えて明らかに不必要な場合には資料の省略ができる」とあるが、どのようなものが考えられるか。

(A) 性能の各規格及び試験方法の項目のうち、当該品目の特性及び現在の医学薬学の常識より考えて、明らかに不必要な項目については省略できる。ただしその場合には、申請に際してその理由を書面で提出すること。

Q-70.

輸入承認申請の場合、製造国での製造承認書（写）、輸入契約書（写）、使用説明書等の添付は必要か。

(A) 添付資料としては不要であるが、審査上の必要により、既に当該製品が承認されている国における使用説明書等の提出を求めることがある。

Q-71.

薬発第662号通知の記の1-(2)の③ただし書きで「提出が除外された資料も、申請者自身が保管管理すること」とあるが、申請者以外の者が保管管理してもよいか。

(A) 外国で実施した試験の生データについては、外国の試験実施者において保管管理してもよいが、提示を求められたときにはすみやかに対応できる体制でなければならない。

Q-72.

医薬発第301号通知別表で「提出を必要としないが、申請者自身が保管管理する」とされた添付資料については、薬事法施行規則第26条の2の3に準じて5年間としてよいか。

(A) 最低限の保管期間として、承認を受けた日から5年間と考えてよい。ただし、当該

品目が市販されている間は保管するのが望ましく、また、当該品目を構成製品としてシリーズ申請を行う際には、改めて提出を求められることがある。（医薬審第642号を参照のこと）

Q-73.

自動分析装置用の製品であって、複数の機種に対応するキットの場合、申請品目の説明に関する資料及び添付文書（案）において操作法の記載はひとつの機種における操作法で代表させてよいか。

(A) 複数の自動分析装置に対応する製品である旨を明記し、標準的な操作法を示したうえで、代表例として1機種における操作法を示すこと。

Q-74.

校正用の基準物質の規格は不要と考えてよいか。

(A) 専門協議又は相談事項の品目の申請にあたっては、校正用基準物質の規格を添付すること。専門協議にかからない区分2の申請（標準品を用いた申請を除く）にあつては校正用基準物質の規格設定は不要であるが、添付文書に当該物質が特定できる説明（公開規格や関係論文等）、IU/mL等国際標準による測定値の表示を行うものについては当該国際標準品についての記載をしておくこと。

（標準品による性能確認）

Q-75.

医薬発第139号通知の記の1の(1)-③にただし書きとして、「性能の確認のために使用した標準品（標準物質）名を記載すること」とあるが、標準品を用いて実施した性能確認の成績を提出する必要はないか。

(A) 当該成績は特に求めのない限り提出する必要はなく、申請者自身が保管管理すること。

Q-76.

医薬審第181号通知の記の1で、「標準品（標準物質）」とは、「それを用いて再現性試験等により性能の確認が可能であると評価されているもの」とあるが、「等」として具体的にどのような試験があるか。

(A) ここでいう「等」とは、感度、特異性試験、その他学会の標準法等、精度管理に使用できる試験を指す。主には再現性にかかる性能の確認を行うものであるが、感度試験及び特異性試験にも利用できる場合はそれらにかかる性能の確認として用いても差し支えない。

Q-77.

測定しようとする対象物質又は対象項目の標準品が入手でき、それによる性能の確認が可能であれば、医薬審第181号通知・別添に示す31項目以外の項目の承認申請も可能か。

(A) 標準品（標準物質）を用いて性能の確認を行って申請できるのは、通知に示された

測定項目に限る。それ以外の項目にあっては、従来どおり既承認品目との相関性を示すこと。

Q-78.

医薬審第181号通知・別添で示された31測定項目の承認申請については、今後すべて標準品を用いた性能の確認を行って申請しなければならないか。それとも、従来のような既承認品目との相関性を示す方法でもよいか。

- (A) 通知で示された31項目については、精度管理の点からも標準品（標準物質）による性能確認を行って申請することが原則であり、それによって当該申請品目のみならず全体の承認審査（医薬品機構における調査を含む）が円滑に行われることとなる。やむを得ず従来の方法で申請する場合にあっては、理由書を添付すること。

Q-79.

医薬審第181号通知の記の3において、FD申請の場合、備考欄2のjに「標準物質あり」と記録することとされているが、供給元及び製品名について記録する必要があるか。

- (A) FDへの記録は不要であるが、性能確認に使用した標準品（標準物質）の名称等は添付資料の申請品目の説明に関する資料及び添付文書（案）へ明記すること。

Q-80.

既に承認されている品目であって、血液（全血、血漿又は血清）を検体とし、測定対象物質又は項目の標準品による性能の確認が可能とされたものについて、改めて標準品による性能の確認が求められることはあるか。

- (A) 既に承認されている品目について、承認事項の一部変更を行おうとする場合を除き、特に改めて標準品（標準物質）による性能確認は要求しない。

Q-81.

既に承認されている品目について、性能に関する規格及び試験方法を標準品を用いたものに変更する一部変更承認が必要か。また、添付文書に、性能の確認に用いる標準品名を記載する必要があるか。

- (A) 性能に関する規格及び試験方法を標準品（標準物質）を用いたものに変更するだけのために一部変更承認は必要ない。なお、承認の一部変更を行っていない場合であっても、社内的に標準品（標準物質）による性能の確認を実施し、標準品（標準物質）名を添付文書に記載することが望ましい。

Q-82.

シリーズとして既に承認されている品目について、新たに構成製品を追加する一部変更承認を申請する場合、標準品を用いた性能の確認は、追加する構成製品についてのみ行い、既に承認されている構成製品に対しては要求されないと考えてよいか。

- (A) 新たに追加する構成製品で、測定対象物質又は項目の標準品（標準物質）による性能の確認が可能とされたものについてのみ適用することで差し支えない。ただし、既存の構成製品で測定対象物質又は項目の標準品（標準物質）による性能の確認が可能とされたものがあるのであれば、社内的に標準品（標準物質）による性能の確

認を実施し、標準品（標準物質）名を添付文書に記載することが望ましい。

Q-83.

全血、血清又は血漿を検体として測定する製品において、標準品による性能の確認ができれば、検体それぞれでの相関性に関する資料の提出も省略できるか。

(A) 全血、血清又は血漿については自社で確認できれば、そのように解して差し支えない。ただし、血液（全血、血漿又は血清）以外の検体（例えば尿）にも適用される製品にあっては、当該検体について既承認品目との相関性を示す必要がある。

Q-84.

標準品を用いて行う性能の確認として同時再現性試験を行うとき、何ポイントの濃度のデータを求めればよいか。また、計測の回数は3回で十分か。

(A) 少なくとも要精度管理範囲内の1ポイントは必要である。また、測定回数は特に定めていないが、3回以上が望ましい。

Q-85.

許容測定変動係数について、検出（定性、半定性）を効能とする品目も同等の性能が必要とされるか。

(A) 測定を効能とする品目を対象としたものであり、検出（定性、半定性）を効能とする品目には適用しない。ただし、検出を効能とする品目における性能の設定に当たって、これらの標準品（標準物質）を用いることは差し支えない。

Q-86.

安定性試験においても、標準品を用いて性能の確認をしてよいか。

(A) 経時的な製品の安定性は、設定された規格及び試験方法により確認する。規格試験として標準品（標準物質）を用いた性能試験を設定しているのであれば、当然、安定性試験はその方法によらなければならない。

Q-87.

標準品を用いた申請については、通常より早く承認されるのか。

(A) FD申請の備考欄2に優先審査コードを入力することとしているが、これは薬事法第14条第5項に基づく優先審査を行う趣旨のものではない。ただし、標準品（標準物質）を用いた申請にあっては、提出資料が簡素化されており、申請書類に特段の不備がない限り、承認審査（医薬品機構における調査を含む）は通常より円滑に行われる。

シリーズ申請の構成製品の一部において標準品（標準物質）を用いた性能確認を行っている場合も同様に、当該構成製品に係る部分の審査は円滑になる。

Q-88.

標準品を用いて行う性能の確認（確保）として、例えば、特異性試験又は同時再現性試験で標準品を検体としたとき許容測定変動係数の範囲であることの確認でよいか。

(A) 例示された標準品（標準物質）による性能の確認のほか、必要に応じて検体種（全

血、血清及び血漿)による測定値の相関等についても社内で確認しておくこと。

Q-89.

事務連絡別表に複数の標準品が示されている測定項目については、全ての標準品で性能の確認しなければならないか。

(A) 標準品(標準物質)が複数指定されている測定項目については、そのうちの一つを選択すればよい。いずれの標準品を用いたかは添付文書に記載すること。

Q-90.

事務連絡別表に示された標準品で、測定項目によっては濃度が要精度管理範囲下限以下となっているものがあるが、性能の確認はどのようにすればよいのか。

(A) 現在市販されている標準品(標準物質)の表示濃度が要精度管理範囲内に収まっていないものであっても、当該標準品(標準物質)をそのまま使用し性能の確認をすることで差し支えない。

Q-91.

事務連絡別表に「許容測定変動係数(範囲):要精度管理範囲内の試料を測定した場合に、臨床的に許容される変動範囲であり、CV%又は濃度で表す」とあるが、CV%とは同時再現性試験による成績、許容測定変動の範囲とは試料に記載された濃度と実測値とのズレの範囲と解釈してよいか。

(A) ここでいうCV%とは同時再現性試験による変動係数の上限であり、許容測定変動の範囲とは測定の実測値との差を指す。

Q-92.

事務連絡別表中、カルシウムの許容変動係数(範囲)は0.2mmol/Lで、要精度管理範囲は3-5mg/dLとなっている。同一単位に換算すると、0.2mmol/L=0.80mg/dLとなるが、これでよいか。

(A) そのように解してよい。

Q-93.

事務連絡別表中Cre(0.1mg/dL, 7%)やBUN(1mg/dL, 5%)のように、許容測定変動係数が併記されているものについて、許容される変動範囲はどのように扱われるのか。

(A) 許容測定変動係数が併記されている項目は、どちらか一方の範囲を満たせばよい。

Q-94.

事務連絡別表に示されている標準品がマトリックス効果等により直接検体として使用できない場合、示されている標準品を用いて2次標準品を作成し、適宜1次標準品との相関を確認することとしたうえで、2次標準品をもって試験を行い、申請品目の性能確認を行うことでもよいか。もし可能であれば、その承認申請に際してどのような点に留意すればよいか。

(A) 1次標準品とのトレーサビリティを確保できる調製方法、科学的に妥当性のある測定系を選択し相関を確認するならば、精度管理を行い、規定の許容測定変動係数(範囲)が得られる限りにおいて、人血清等を用いて作成した2次標準品を用いて

性能の確認を行っても差し支えない。ただし、別表に示している標準品（標準物質）が使用できない理由を説明すること。また、当該2次標準品の由来、作成方法等を明らかにし、添付文書に記載すること。

Q-95.

標準品のロット又は製造番号が更新された場合、どのように対処したらよいか。また、事務連絡別表の供給元の製品であれば、（ ）内と異なる製品番号のものであってもよいか。

(A) ロット又は製造番号に変更があった場合、又は別表の製造元から（ ）内記載の標準品（標準物質）に代わるものとして新たに供給された場合には、理由説明を付して申請すること。

なお、そのような変更等については（社）日本臨床検査薬協会に取りまとめ、厚生労働省審査管理課へ報告すること。これを受けて内容を確認のうえ、標準品（標準物質）の変更等に関し事務連絡で示すので、当該事務連絡までの間は理由書を付して申請されたい。

Q-96.

事務連絡別表に示された標準品について、定期的に追加・変更等の見直しが行われるのか。

(A) 性能の確認が可能な標準品（標準物質）として他に適切と思われるものがあるならば、（社）日本臨床検査薬協会において取りまとめ、要望書として厚生労働省審査管理課へ提出すること。検討のうえ、標準品（標準物質）の追加等について事務連絡で示す。

なお、標準品（標準物質）を用いて性能の確認を行い既に承認された品目について、当該標準品（標準物質）が切り替わった場合にあっては、以後入手可能な標準品（標準物質）を用いて性能管理ができることを社内的に確認し、添付文書にも反映させていくことが望ましい。

Q-97.

事務連絡別表記載の供給元以外の標準品（例えば、製造国において標準品として汎用されているもの）を使用して性能の確認を行い、申請することは可能か。

(A) 当該標準品（標準物質）が性能の確認に用いるものとして適当であることを示す説明を付して申請すること。

なお、そのような標準品（標準物質）についても（社）日本臨床検査薬協会に取りまとめ、厚生労働省審査管理課へ要望書として提出されたい。これを受けて入手方法等を確認のうえ事務連絡で示すので、当該事務連絡までの間は上記の説明を付して申請すること。

Q-98.

標準品の製法、組成、定量法に関する情報は、どのように入手することができるか。

(A) 標準品（標準物質）の供給元に問い合わせされたい。

Q-99.

事務連絡別表に示されている許容変動係数（範囲）を超えてしまった場合であっても、承認申請してもよいか。

(A) 原則として認められないが、科学的に妥当な理由が示し得る場合には認められることもある。事前に医薬品機構担当官に相談されたい。

(その他)

Q-100.

既承認品目についても性能に影響を与えない範囲での軽微な変更が薬審1第5号通知の記の5-(3)に示されているが、本通知の趣旨に基づき承認書の記載を変更するための一部変更承認の手続きは必要か。

(A) 軽微な変更が可能な部分についての一部変更の手続きは必要ないが、他の承認事項について何らかの一部変更を行う際には記載を整備しておくこと。

Q-101.

測定に際し使用を簡便にするための器具（例えば、検量線用用紙、ピンセット、キャピラリー等）を追加又は変更する場合、一部変更の手続きは不要と考えてよいか。

(A) 例示のような、使用を簡便にするための器具等については、薬審1第5号通知の記の4-(3)の④に当たるものと考えられるので、承認申請書に記載することは要しない。

Q-102.

抗生物質の感受性試験用剤について、当該抗生物質医薬品の承認以前に申請を行ってよいか。

(A) 感受性検査の対象となる抗生物質医薬品が承認申請中であっても、当該体外診断用医薬品の承認申請は受け付ける。その旨を申請書備考欄に付記して申請されたい。なお、承認時期は感受性検査の対象となる抗生物質医薬品の承認と合わせることでしているのので、標準事務処理期間等を考慮し、申請にあっては十分に時間的余裕を持たせること。

Q-103.

体外診断用医薬品の承認状況は公表されるのか。公表されるのであれば、その頻度、内容を教えてほしい。

(A) 体外診断用医薬品の承認状況は、薬務公報、体外診断用医薬品集及び日薬連のホームページに公表されているので参考とされたい。

Q-104.

自社以外の製品の承認番号を調べるには、どうしたらよいか。

(A) 薬務公報、体外診断用医薬品集、製品の添付文書及び日薬連のホームページ等を参照されたい。