

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

医薬品製造業者等における品質問題事案の発生予防及び品質の
継続的な維持向上に向けた調査研究

分担研究報告

研究分担者 小林 江梨子(城西国際大学薬学部 教授)

テーマ 4-2: 体外診断用医薬品等の該当性に関する研究

研究要旨

新型コロナウイルス感染症の感染拡大時には、一般用体外診断用医薬品のコロナ抗原検査キットが発売されていない時期に、検査性能が確認されたものではない「研究用試薬」と表示された、薬事承認を受けた体外診断用医薬品ではない検査キットが販売されていた。これらは今も流通している実態があり、薬事承認を受けた体外診断用医薬品と紛らわしい物の販売を規制、取り締まるための制度的な対応が必要であると考えられた。本研究班では、国内課題事例調査と諸外国の規制状況の調査を踏まえて、現在の国内における研究等の医療以外の用途を標榜する試薬の販売等の実態に関する課題を整理することとした。

我が国では、“研究用”もしくは“非医療用”の表示があっても、表現やイラスト等により容易に体外診断用医薬品と認識されると考えられる事例が確認された。諸外国では Laboratory Developed Test(LDT)が主流となっているものの、①迅速な承認、②表示のみならず製品の表示・広告・宣伝等を包括的に判断して不適切な製品の規制を行っていた。これらを踏まえ、どのようなものが体外診断用医薬品と認識を与えるかについての議論を行った。来年度はこれらの検討をもとに、ガイドライン案を提案することを検討していく予定である。

研究協力者

一般社団法人日本臨床検査薬協会：繁田 勝美

一般社団法人日本試薬協会：佐々木 久郎

一般社団法人米国医療機器・IVD工業会（AMDD）：

川口 恵子、田村 圭

公益財団法人医療機器センター：松橋 祐輝

都府県薬務主管部署：野村 和（埼玉県）、加藤 大輝（福井県）、

三谷 瞳（滋賀県）、新田 杏奈（広島県）、

山下 麻里子（高知県）、権藤 寿明（佐賀県）

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症の感染拡大時には、一般用体外診断用医薬品のコロナ抗原検査キットが発売されていない時期に、「研究用試薬」と表示された、薬事承認を受けた体外診断用医薬品ではない検査キットが販売された。研究用試薬は、本来研究者が人の疾病等の診断の補助の目的以外で、研究用に用いるための試薬である。これらの製品は、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（以下、医薬品医療機器等法という。）上の効能・効果を標榜しないため、同法に基づく取締りが困難であった。

その後、薬事承認を取得した一般用体外診断用医薬品が販売されるようになり、診断の目的であれば検査性能が担保された薬事承認品が使用されるべきであるが、研究用と称する製品は販売自粛の指導に従わずに売られ続け、消費者からみて、インターネット上の広告等でも判別が難しいため、検査性能が確認されたものではない趣旨の一般人向けの注意喚起を厚生労働省は消費者庁とも協力して行った。

このような状況を踏まえ、規制改革推進会議（令和4年8月31日第8回医療・介護・感染症対策WG）等でも、薬事承認を受けた体外診断用医薬品と紛らわしい物の販売を規制、取り締まるための制度的な対応が必要との指摘が寄せられたという背景がある。

令和6年7月25日に開催された令和6年度第5回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会において、研究等の医療以外の用途を標榜する試薬の提供者への対応の方向性として、法律で流通を直接的に規制する以外の方法として、「一般人がその形態や使用方法から容易に医療機器・体外診断用医薬品と認識するもの」は、医療機器・体外診断用医薬品

に該当する物と判断し、規制することも考えられ、そのために、無承認・無許可医療機器の取り締まりのメルクマールとして、医療機器・体外診断用医薬品の該当性を明確化するガイドラインを作成し、医療機器・体外診断用医薬品して取り締まりを行う方向性が厚生労働省より提案された。

なお、医薬品の場合、「医薬品の範囲に関する基準」（昭和46年6月1日付薬発第476号厚生省薬務局長通知）により、医薬品に該当するか否かの判断基準を明確化するとともに、判断結果を医薬品/非医薬品リストとして明示している。研究用と標榜する体外診断用医薬品に相当するものについても同様のガイドラインを作成して薬事該当性の考え方を明確化するとともに、例えば「研究用試薬」と称しつつも、製品表示や販売経路、使用方法等を総合的に勘案し、実態としては、人の感染症を診断させる目的で提供されている検査キットについては、体外診断用医薬品に該当する事例として通知等で明示し、無承認・無許可体外診断用医薬品として取り締まりを行う必要がある。この点については、令和4年8月24日付厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡（以下、「事務連絡」という。）において、新型コロナウイルス感染症の診断を行うことが可能である旨の広告・販売を行うものは未承認の体外診断用医薬品として指導の対象であることが明記され、指導対象となる具体的な標ぼうがある程度例示されているが、事務連絡では対応できない事例もあることから、さらなる検討が必要である。ただし、真に研究用に使用される試薬の流通を妨げない規制の方法を検討する必要がある。

このような背景を踏まえ、本研究班では、

1) 令和6年度に、研究等の医療以外の用途を標榜する試薬の販売等の実態や海外の状況を明らかにし、課題を整理する。

2) 令和7年度に、体外診断用医薬品の該当性を明確化するガイドライン案を提案する。

以上を目的とした。また、令和5年度にSaMD製造販売業者における品責の適切な資格要件を提案したことを踏まえ、SaMD以外の医療機器領域において品責の資格要件に代替要件を必要とする領域の有無に係る調査も行った。

B. 研究方法

1) 体外診断用医薬品の該当性に関する調査

①国内課題事例調査

(一社)日本臨床検査薬協会、(一社)日本試薬協会、(一社)米国医療機器・IVD工業会(AMDD)及び都道府県担当者等の研究協力者の協力を得て、国内で流通している製品の課題事例の抽出を行った。

②諸外国の規制状況の調査

AMDDの研究協力者の協力を得て、海外における体外診断用医薬品の一般消費者向け販売に関する規制に関して情報提供を求めた。

①②を踏まえ、現在の国内における研究等の医療以外の用途を標榜する試薬の販売等の実態に関する課題を整理した。

2) 医療機器の国内品質業務運営責任者の資格要件に関するフォローアップ

SaMD以外の医療機器領域において品責の資格要件に代替要件を必要とする領域の有無に関して、(一社)日本医療ベンチャー協会、(一社)日本医療機器産業連合会、(一社)米国医療機器・IVD工業会及び欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会を通じて、調査した。

C. 研究結果

1) 体外診断用医薬品の該当性に関する調査

①国内課題事例調査

一般の消費者が容易に体外診断用医薬品と認識するもののこれまでの課題事例として収集された事例は、いずれも感染症検査キットに関する事例であった。主に、新型コロナウイルス感染症検査薬であり、いずれも、「研究用」もしくは「非医療用」の表示はされているものの、“〇〇抗原の定性的な検出を提供”や、“2種類同時に検査できる抗原検査キット”など感染症の診断・検査が想定される表現や、“気になったらすぐに検査を!”や、“安心”、“簡単”、“迅速”など言葉や、一般人を想定させる表現・イラスト等により、容易に体外診断用医薬品と認識すると考えられる事例であった。

②諸外国の規制状況の調査

多くの先進国でも、日本と同様、新型コロナウイルス感染症パンデミック以降、自己検査が増加している。これらの国でも、研究用

(Research Use Only, RUO)製品の規制が免除されているが、自己検査キットよりも、サンプル自己採取に基づくLDTが主流となっている。LDTであっても、検査の品質と信頼性の課題があるため、これらの課題に対処するため、主に2つの戦略をとっている。

まず、何がRUO製品であり、何がRUO製品ではないのかについての定義を規定し、ガイダンスや適切な事例・不適切な事例を提供している。その際、製品表示に基づいて単純に判断するのではなく、すべてのエビデンスを考慮することとされている。

次に、性感染症などの領域で信頼性の高い家庭用セルフテストの承認を推進している。国、地域によって違いはあるが、HIVのセル

フテストはオーストラリア、カナダ、米国、EUで、梅毒は米国およびEUで、クラミジアはオーストラリア及びEUで、淋病はオーストラリアで、トリコモナスはEUで承認されていた。

各国における研究用の判断に関しては次のとおりである。

・オーストラリアでは、“治療用製品”の定義としては、何らかの方法で治療用製品であるかのように表わされている製品、又は、展示されている様子により治療用製品であるかのように表わされている製品、その他の理由により治療用製品だと受け取られやすい場合とされている。治療用製品だと表されているとは、RUO表示の如何にかかわらず、ラベル表示、広告、宣伝の一環として製品に関連して行われる口頭又は書面によるものが含まれる、とされている。

・カナダでは、市販されているものは“研究開発段階”にあるものとはみなされず、以下のような場合は、“研究用”と表示することはできない。

検証された性能がある

性能に関連した使用説明書がある

Health Canada（若しくは他の行政機関）の承認審査中

・EUでは、研究用製品については、その製品の特性から体外診断用検査に使用されることを製造者が意図したものではない限り、規制は適用されない。

・米国ではRUO製品は、次のような文言を記載しなければならないとされている。

“研究用のみ。診断には使用できません。”

また、RUO製品は、有効なIVD製品として表わすことができない。特定の疾患、状況、診断性能について表示することもできない。

（詳細は別添1参照）

①国内課題事例調査、②諸外国の規制状況の調査を踏まえて、どのようなものが体外診断用医薬品と認識を与えるかについて、研究班において議論を行った。事務連絡において、研究用抗原定性検査キットのうち、新型コロナウイルス感染症の診断を行うことが可能である旨の広告・販売を行うものについては、体外診断用医薬品であるとの誤認を与えるものとして、その事例が示されている。これらに示されていないもので、標榜内容と販売方法の両面から様々な例について議論がなされた。また、そもそも「研究用」として妥当なものはどのようなものであるのかについても議論となった。

なおこれらの議論は、一般の消費者が購入できる形式で販売される場合の考え方であり、原則として一般の消費者を対象とせず、研究機関・研究者を対象として販売する場合を想定したものではない。

2) 医療機器の国内品質業務運営責任者の資格要件に関するフォローアップ

SaMD製造販売業者については、SaMDの特殊性を考慮し、品責要件の代替案を提言し、令和7年1月31日付医薬監麻発0131第1号厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。SaMD以外の医療機器領域においても、品責の資格要件に代替要件を必要とする領域の有無を調査したが、代替要件を必要とする領域はなかった。

D. 考察

本研究では、体外診断用医薬品の該当性に関して、国内の課題事例の調査と諸外国の規制状況の調査を通じて、研究等の医療以外の用途を標榜する試薬の販売等における標榜事項及び販売方法について、検討を行った。

国内において、一般の消費者が容易に体外診断用医薬品と認識するものの課題事例として収集された事例は、いずれも新型コロナ感染症を中心とする感染症検査キットに関する事例であった。「研究用」もしくは「非医療用」の表示があっても、製品全体を見たときに一般の消費者が容易に体外診断用医薬品と認識すると考えられる事例があることが確認された。これらは対面販売やオンライン販売でも同様に課題であると考えられる。

諸外国の規制状況を調査したところ、諸外国では、自己検査キットよりもサンプルを自己採取してラボに送付して検査を行う LDT が主流であり、主に性感染症領域で承認事例が認められた。研究用の製品については日本と同様の課題認識があり、そのために、信頼性の高い家庭用セルフテストを承認して承認品を迅速に市場に提供することを1つの戦略としていた。続いて表示に関しては、ガイドランスで不適切な事例を示していた。その際に、単純に”研究用”などの表示について判断するのではなく、製品に関して何らかの方法で”治療用製品”であるかのように表われている製品は、”治療用製品”であると定義されている。なお、原文では *therapeutic* とされていたが診断についても同様の考え方とっていることが想定される。したがって、”研究用”との表示如何にかかわらず、ラベル表示、広告、宣伝の一環として製品に関して行われる書面のみならず口頭でのメッセージも含めて判断がされるとされており、我が国で今後ガイドラインを検討する際に参考になると考えられた。

これらを踏まえ、本年度の研究班として、製品の標榜事項及び販売方法 について、どのようなものが体外診断用医薬品と認識を与えるかについての議論を行った。

なお、これらの議論は一般消費者を対象として販売する場合の考え方であって、研究者や研究機関を対象として真に研究用として流通する場合は必ずしもあてはまらないことも確認された。

来年度はこれらの検討をもとに、ガイドライン案を提案することを検討していく予定である。

R5 年度の研究班で検討した SaMD 製造販売業者における国内品質業務運営責任者の資格要件に関しては、令和7年1月31日付医薬監麻発0131第1号厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。今年度、SaMD 以外の医療機器領域においても、品責の資格要件に代替要件を必要とする領域の有無を調査したが、代替要件を必要とする領域はなかった。ただし、今後、非医療機器分野から医療機器として開発される可能性があることから引き続き動向を注視してまいりたい。

E. 結論

1. 体外診断用医薬品の該当性に関する調査
・国内には、”研究用”もしくは“非医療用”の表示があっても、表現やイラスト等により容易に体外診断用医薬品と認識されると考えられる事例が確認された。

・諸外国では LDT が主流となっているものの、同様に課題に対処するため、①迅速な承認、②表示のみならず製品の表示・広告・宣伝等を包括的に判断して不適切な製品の規制を行っていた。

・本年度の研究班として、製品の標榜事項及び販売方法について、どのようなものが体外診断用医薬品と認識を与えるかについての議論を行った。来年度はこれらの検討をもとに、ガイ

ドライン案を提案することを検討していく予定である。

R5年度の研究班で検討した SaMD 製造販売業者における国内品質業務運営責任者の資格要件に関しては、令和7年1月31日付医薬監麻発 0131 第1号厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

SaMD 以外の医療機器領域においても、品責の資格要件に代替要件を必要とする領域の有無を調査したが、代替要件を必要とする領域はなかった。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

添付資料

4-2-1 Regulation on Research-Use-Only (RUO) Self-test

Regulation on Research-Use-Only (RUO) Self-tests

Summary

- Recently in Japan, some manufacturers have been selling home self-tests labeling "for research use only" to evade the regulations, while appealing to consumers as if they can be used for diagnosis.
- Many developed countries exempt RUO products from regulation as it is in Japan and seem to have experienced a similar surge in self-testing after the COVID-19 pandemic – in these countries, LDTs with self-sample collection seem much more popular than fully home self-test kits.
- This has led to concerns about the quality and reliability of these tests leading to inaccurate results, potentially causing inappropriate treatment decisions and adverse health consequences for patients.
- To encounter these risks, regulatory agencies of these countries took two main strategies:
 - Firstly, many countries applied and clarified rigorous definitions on what is/what is not a RUO product. They have provided guidance and examples of appropriate and inappropriate cases, and clarified that they will take all evidence into account and not make decisions solely based on the labels.
 - Secondly, many of them accelerated authorization to qualified home self-tests especially in the sexually transmitted disease area to improve public health measures [Table-1].

Table-1: Market Authorized Home Self-tests by Country

Disease	Australia	Canada	US	EU
HIV	Available	Available	Available	Available
Syphilis	Not Available	Not Available	Available	Available
Chlamydia	Available	Not Available	Not Available	Available
Gonorrhea	Available	Not Available	Not Available	Not Available
Trichomonas	Not Available	Not Available	Not Available	Available

1. Current status in Japan

1-a. Scope of the “Pharmaceutical and Medical Device Act”

The purpose of this Act is to improve health and hygiene by providing the control required for securing the quality, efficacy and safety of pharmaceuticals and for preventing the occurrence or spread of health and hygiene-related hazards caused by the use of those pharmaceuticals.

The term "pharmaceutical" as used in this Act refers to items which are intended for use in the diagnosis, treatment or prevention of disease in humans or animals.

1-b. Limitation of the Act and issues surrounding RUO self-tests

As mentioned above, the Pharmaceutical and Medical Device Act is a law that stipulates regulations on "pharmaceuticals and medical devices" and therefore products that are not used for the diagnosis, treatment, or prevention of diseases are not subject to the regulations. In recent years, there have been test reagents taking advantage of this regulatory loophole; some of them have been sold to general consumers with labels such as "for research use only" to evade the regulations, while appealing as if they can be used for diagnosis.

Many of the tests sold this way are related to cancer and sexually transmitted diseases (STDs). In the case of cancer, it is presumed that many people want to conduct self-examination due to the fear of contracting the disease. In the case of sexually transmitted diseases, it is thought that many people want to first test themselves because they are hesitant to visit medical institutions.

In both cases, using tests that are not subject to the Act and therefore not assured of its quality can be harmful for patients:

- There is a risk of not visiting a medical institution and delaying treatment because the test shows negative despite being affected by the disease, or spreading sexually transmitted diseases.
- There is a risk of visiting a medical institution and undergoing more invasive tests, etc., even though you do not have cancer.

1-c. Actions by the Japanese government

The Japanese government intends to fix the current situation by introducing more strict regulation towards RUO self-test. In considering such measures, the government is trying to develop an overview of regulations in other countries as a reference.

2. Global Overview

Globally, the approach to RUO products differ between countries. Many apply a risk-based approach, while others impose more challenging requirements (summary shown in **Table**).

Category 1: Markets exempting submissions for RUOs		Category 2: Markets requiring simple submissions for RUOs	Category 3: Markets requiring complex or burdensome submissions for RUOs
Australia	Russia	Regulated Middle East markets (e.g. Kingdom of Saudi Arabia, United Arab Emirates, Bahrain, Egypt)	Cambodia
Brazil	Singapore	Myanmar	India
Canada	Thailand	Korea	Indonesia
China	Taiwan		Philippines
EU	USA		
Japan	Vietnam		
Malaysia			

2-a. Definition of RUOs by Country

Country	RUO Definition
Australia	<p>While RUO, IUO, ASR products may be commercially supplied, they are not intended by the manufacturer to be used for an in vitro diagnostic purpose and will not be included on the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG).</p> <p>An IVD is considered to be for research use only when the results produced using that IVD are neither used for nor intended to be used for patient management (i.e., where there is no reporting of patient/client results).</p> <p>The suppliers of kits marked RUO should be aware that under the Therapeutic Goods Act, the definition a therapeutic good includes <i>goods that are represented in any way to be, or that are, whether because of the way in which the goods are presented or for any other reason, likely to be taken to be for therapeutic use.</i></p> <p>Representation for therapeutic use includes verbal or written statements made in relation to products as part of their labelling, advertising or promotion (regardless of the RUO label).</p>
Canada	<p>IVDDs which are labelled "For Research Use Only" (and are not otherwise labelled or otherwise represented by a manufacturer for a specific diagnostic application, or labelled with specific performance characteristics, or a bibliography listing articles referring to the use of the marker for a specific application) are exempted from the Medical Devices Regulations.</p> <p>A commercial medical device is not considered to be in the "research phase" of development and cannot be labelled "For Research Use Only" if it:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has validated performance characteristics; • Has instructions-for-use documents citing performance claims or; • Is under review for regulatory approval by Health Canada (or another regulatory jurisdiction).
EU	<p>The IVDR clearly states that the regulation does not apply to products for general laboratory use or research-use only products, unless such products, in view of their characteristics, are specifically intended by their manufacturer to be used for in vitro diagnostic examination.</p>

US	<p>RUO products are IVD products in the laboratory research phase of development and not represented as effective IVDs.</p> <p>RUO products are unregulated in the US but have to be labelled with the following statement: “For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.” Labelling a product as such permits it to be used by researchers, who can evaluate usefulness for a specific diagnostic purpose. Beyond the labeling statement, FDA regulations do not mandate any other restrictions or limitations on RUO products, and RUO manufacturers do not have to register or list their RUO products with FDA or comply with manufacturing standards. RUO products can be offered for sale without any FDA clearance or approval.</p> <p>RUO products can be also used in conducting nonclinical laboratory research with goals other than commercial IVD product development and are used in basic life science research and not intended for further clinical diagnostic use development. In this case, these RUOs are used to carry out research and are not, themselves, the object of the research.</p> <p>As good marketing practices, RUO products must never be represented as effective IVD products. And no specific disease, condition, or diagnostic performance claims can be made for RUO products. On the other side, an IVD product that is inappropriately labelled as RUO may be also considered misbranded or adulterated due to the lack of premarket notification or premarket approval if distributed/or labelled for clinical diagnostic purpose.</p>
----	---

3. Country Specific Issues

3-a. Australia

Broadly, there are three types of Direct-to-Consumer (DTC) tests in Australia: 1) Home self-tests – test kits used by consumers themselves producing immediate results for their own interpretation; 2) Self-collected direct accessed pathology tests (DAPTs) – a pathology test requested from a commercial company on behalf of a consumer who purchased the test, rather than requested by a doctor after consultation and discussion with samples collected at home and mailed into a laboratory; 3) lab-collected DAPTs – purchased directly by a consumer, but with samples collected in a laboratory. Home self-tests are regulated by the Therapeutic Goods Administration (TGA), whereas laboratory-tested DAPTs are regulated by the National Association of Testing Authorities (NATA).

Home self-tests have been prohibited from supply in Australia since 2010 under the *Therapeutic Goods Specification 2010*; however, since legislative instruments are automatically repealed after a fixed period of time, the regulation was reviewed in 2020.

The review recognized the benefits of providing high-quality self-tests: by allowing the supply of approved self-tests, the risk of consumers purchasing unapproved devices from overseas over the internet can be minimized. As a result, self-tests for the following diseases and conditions were allowed to be supplied:

- chlamydia trachomatis;
- hepatitis B virus;
- hepatitis C virus;
- herpes simplex virus type 1 & 2;
- neisseria gonorrhoea;
- seasonal influenza virus;

- treponema pallidum (syphilis);
- diabetes;
- kidney disease; and
- cardiovascular disease

In regards to STDs, there are currently HIV, chlamydia and gonorrhoea home self-tests approved by the Therapeutic Goods Administration.

Outside of the listed diseases, the overwhelming majority of stakeholders did not support cancer and genetic self-testing. It was considered that the risks associated with DTC genetic testing could not be safely mitigated to reduce potential harms to an acceptable level.

Finally, a search of DTC tests advertised online in Australia found that most of the home self-tests belonged to diseases and conditions mentioned above; the authors expressed concern to regulatory loopholes that allow un-authorized DAPTs being sold, rather than home self-tests.

3-b. CANADA

The general rule for commercial testing devices in Canada is that “only those authorized by Health Canada can be imported or sold, whether for general use (including personal use) or for clinical trial purposes.

However, as noted above, IVDs which are labelled “For Research Use Only” are exempt from the Medical Devices Regulations.

In 2021, Health Canada published a notice to manufacturers to communicate when commercial testing devices may be labelled “For Research Use Only”. The action came from concerns that the advertisement, importation and sale of unauthorized testing devices are labelled “For Research Use Only” but intended for purposes other than research (for example, clinical research, pilot testing) is occurring.

The notice clarifies that the use of “For Research Use Only” labelling applies to a medical device in the laboratory research phase of development. A commercial medical device is not considered to be in the “research phase” of development and cannot be labelled “For Research Use Only” if it:

- has validated performance characteristics
- has instructions-for-use documents citing performance claims or
- is under review for regulatory approval by Health Canada

If a medical device is labelled “For Research Use Only” at the time of importation, advertisement and sale, it cannot be used for clinical trial or clinical diagnostic purposes or for other use with humans (including screening and surveillance activities).

To determine if a medical device meets the criteria of "For Research Use Only," Health Canada will use all available information. This includes:

- marketing material (print and electronic)
- Information on its performance characteristics or
- information on its importation or sale for purposes other than laboratory research

If it is determined that a medical device does not meet this criteria, Health Canada will consider that the medical device was imported, advertised or sold while unauthorized.

Finally, in regards to home self-tests, there are currently HIV home self-tests approved by Health Canada.

3-c. United States (US)

The US has issued a guideline on distribution of IVD products labeled for RUO in 2013. In the guideline, the government clarifies following points:

- What RUO tests are:
 - non-invasive
 - not require an invasive sampling procedure that presents a significant risk
 - not by design or intention introduce energy into a subject
 - not be used as a diagnostic procedure without confirmation of the diagnosis by another, medically established diagnostic product or procedure
 - in the laboratory research phase of development. Typically to evaluate design, limited-scale performance, and issues such as usability of the test. Some examples of products FDA would consider to be in this research phase include:
 - Tests that are in development to identify test kit methodology, necessary components, and analytes to be measured.
 - Instrumentation, software, or other electrical/mechanical components under development to determine correct settings, subcomponents, subassemblies, basic operational characteristics, and possible use methods.
 - Reagents under development to determine production methods, purification levels, packaging needs, shelf life, storage conditions, etc.
 - FDA also recognizes that there are certain products that are labeled for research use only and intended for use in the conduct of nonclinical laboratory research with goals other than the development of a commercial IVD product, i.e., these products are used to carry out research and are not themselves the object of the research. These include products intended for use in discovering and developing medical knowledge related to human disease and conditions.
- Appropriate/inappropriate distribution of RUOs:
 - a product's intended use refers to the "objective intent" of those legally responsible for labeling the product, which may be determined by looking at the totality of circumstances surrounding the distribution of the article. The following are examples of evidence of intended uses that, depending on the totality of the circumstances surrounding the distribution of the article, would appear to conflict with RUO or IUO labeling:
 - written or verbal statements in any labeling, advertising, or promotion of the IVD product by or on behalf of the manufacturer, including any performance claims, instructions for clinical interpretation, clinical information, product names, or descriptors that claim or suggest that the IVD product may be used for any clinical diagnostic use, including a clinical investigation subject to part 812. This may include workshops or presentations that describe clinical uses of products labeled RUO or IUO that do not include appropriate statements and warnings about the research or investigational nature of the products;
 - written or verbal statements in any labeling, advertising, or promotion of the IVD product by or on behalf of the manufacturer that suggest that clinical laboratories can validate the test through their own procedures and subsequently offer it for clinical diagnostic use as a laboratory developed test.
 - Solicitation of business from clinical laboratories; for example, a manufacturer who produces only products labeled RUO whose sales force makes routine calls to clinical laboratories that do not perform research or clinical studies may be viewed as demonstrating its intent that its products be used for clinical purposes.
 - provision of certain types of specialized technical support (e.g., assistance in performing clinical validation) to clinical laboratories.

- inclusion of clinical interpretive information, discussion of clinical significance, or other indications of clinical applicability included with any IVD products labeled for research use only would suggest that such products are not intended for research use only, but rather that they are intended for non-research clinical diagnostic purposes.
- if the manufacturer of an IVD product labeled RUO or IUO were to assist in the validation or verification of the performance of a test for clinical diagnostic use that uses its RUO or IUO labeled IVD, that assistance would be considered to be evidence of a non-research or non-investigational intended use.

Recently, in March 2024, the FDA issued a warning letter to Agena Bioscience for marketing its products as RUOs while allegedly intending them for clinical diagnostic use. It is seen as part of a larger movement by the FDA to increase scrutiny of RUO diagnostic products.

The FDA cited multiple pieces of evidence to support its conclusion that Agena intended to market the product for clinical use, despite the RUO labeling:

- **Verbal Statements:** Agena's Director of Regulatory and Quality stated that the company sells the MA4 system and reagent panels to companies that analyze patient samples for clinical diagnosis.
- **Distribution Records:** The FDA obtained distribution records and a customer list that showed Agena shipped the MA4 system and iPLEX HS Colon Panels to clinical testing laboratories.
- **Customer Notification:** A customer notification from Agena to a clinical hospital regarding an increase in false negative results of certain reagent lots was cited as evidence the products were used in a clinical setting. The notification stated that Agena was taking steps "to not impact your laboratory workflow".
- **User Guide:** The iPLEX HS Panels User Guide included instructions for preparing and testing samples and for interpreting the results, indicating a clinical application.
- **Website Claims:** Agena's website included product descriptions and statements indicating that the iPLEX HS Colon Panel "enables tumor profiling studies of colorectal cancer specimens," and that users could "detect more than 80 clinically relevant variants across BRAF, EGFR, KRAS, NRAS, and PIK3CA". These claims were viewed as evidence of a clinical, not a research, purpose.
- **Customer Testimonials:** Customer stories and testimonials on Agena's website indicated the MA4 system was used for clinical diagnostic purposes, including newborn screening and tumor profiling.

The FDA requested that Agena immediately cease any activities resulting in the misbranding or adulteration of its devices, and the agency warned that failure to address the violations could result in legal action, including seizure, injunction, and civil money penalties.

The FDA's increasing enforcement against RUO products may have an impact on the self-test market – majority of US self-tests are LDTs which are often developed using RUO products as components. The FDA's intent is to ensure that products meet required safety and quality standards for diagnosis and recognizes the importance of self-tests. They have revealed that they are eager to support greater consumer access to diagnostic tests into the home and are enhancing the introduction of home self-tests especially for STIs; there are currently HIV and syphilis home self-tests with marketing authorization.

3-d. European Union (EU)

In the EU, RUO products are defined and regulated with a focus on their intended purpose, distinguishing them from IVDs. RUO products are designed for scientific research purposes only, and they must not have any medical objective or purpose. Permitted uses for RUO products includes following areas:

- **Basic Research:** RUO products can be used for fundamental research studies that aim

to improve the understanding of human biology and underlying mechanisms of disease. These studies may involve animal and/or human models, where the specimens are not being used for any purpose defined in the IVD Directive.

- **Pharmaceutical Research:** RUO products can be used in the discovery and development of new drug compounds. This includes using RUO products to verify the reactions of these compounds in animal and/or human models.
- **Identification and Quantification of Substances:** RUO products can be used to identify and quantify chemical substances or ligands in biological specimens. These products typically react with substances through specific bindings or chemical reactions, such as with monoclonal or polyclonal antibodies. Such products may fall under the category of products for general laboratory use.
- **In-house Manufacturing for Research:** RUO products can be used in the in-house manufacturing of so-called "home brew kits" by a legal entity for the purpose of research. This can include the use of laboratory tools like primers to enhance the performance of an existing IVD within a healthcare institution, though this type of research is outside the scope of the IVD Directive.

On the other hand, areas where RUO products cannot be used are specified as follows:

- **Use as raw materials in finished products:** RUO labeled raw materials cannot be incorporated into a finished in vitro diagnostic (IVD) product. The final product must undergo conformity assessment and be CE marked. If a raw material is used in a finished product, it should not be labeled "for research use only".
- **Being tested against a comparator IVD product that bears the CE mark:** When an RUO product is tested against an existing CE-marked IVD, this implies a medical purpose and the product should be considered to be undergoing a performance evaluation rather than being classified as an RUO product. This is because the comparison to a CE marked IVD indicates an intended medical purpose.
- **Market or feasibility studies:** These studies have a defined medical purpose, so products used in these studies are considered to be undergoing performance evaluation and not basic research. Market studies determine the suitability of a product before CE marking, and feasibility studies may explore new or expanded intended uses, which places them under the scope of the IVD Directive.
- **Diagnostic procedures:** RUO products should not be used for diagnostic purposes.. Medical laboratories should not use RUO products in diagnostic procedures as this may designate them as the manufacturer, carrying all the associated responsibilities.
- **Performance studies:** RUO products cannot be used to conduct performance studies. Products used for performance evaluation must be labeled as such to distinguish them from RUO products.

Authorities use marketing materials and other information as evidence to determine the actual intended use of a product, not just its label. Manufacturers cannot use the RUO label as a "protective claim" to avoid regulatory requirements. The actual intended use, as defined by the manufacturer, is the key determinant. Manufacturers and operators who intentionally conceal a diagnostic purpose behind an RUO label may face fines and even prison sentences in some countries

Finally, in regards to home self-tests, there are currently HIV, chlamydia, trichomoniasis and syphilis home self-tests approved with a CE mark. However, attitudes towards self-testing differ between countries. When HIV self-test was reviewed by a European Union funded program in 2021, there were 23 countries where self-testing was legal and seven where they were illegal. The authors warned that the patchy availability of HIV self-tests across Europe could lead to risks that individuals in countries where tests are not legal or available, will resort to procuring self-tests online or through illegal means, and using them with limited guidance and lack of regulation or quality assurance.