

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有効性	<input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 別紙にて記載

「糖鎖ナノテクノロジーを用いた好感度ウイルス検査法による感染症診断および院内感染対策支援」への評価

成人はインフルエンザ感染症の流行期に発熱、筋肉痛、だるさなどのインフルエンザ感染に起因する症状があれば、インフルエンザ感染症の可能性が高い。しかしながら、小児では臨床症状からインフルエンザ感染症を診断することは難しい。そのため、小児では客観的・正確で迅速に結果を得ることのできるインフルエンザ感染症の検査の必要性が高く、わが国では免疫反応を用いた迅速診断検査（イムノクロマト法）が広く用いられている。ただし、海外でのインフルエンザ迅速診断検査の評価は低く、ほとんど利用されていない。

本先進医療（検査）は発熱が出現してから 12 時間以内のインフルエンザ感染症疑いの患者の臨床検体（唾液または鼻汁）中のインフルエンザウイルスを、ウイルスに結合する糖鎖をナノ粒子に固体化した材料に結合させ、磁気を用いてインフルエンザウイルスを濃縮し、さらに RT-PCR 法（遺伝子増幅）にてインフルエンザウイルスの増幅を図る検査である。

本法の特徴は、

- 1) 臨床検体からのウイルスの捕獲濃縮作業が 3 分以内と極めて短時間で可能で、検査開始から 20 分以内に検査結果を得られる（以前の RT-PCR を用いた遺伝子検査では 1-3 時間程度かかった）こと、
 - 2) 患者からの検体採取時に障害を生じさせることの少ない唾液や鼻汁などを臨床検体として用いる [確かに従来の迅速診断法（イムノクロマト法）では粘膜を傷つけて得た（鼻腔粘膜スワブ）検体を用いることが多かった。最近では、唾液や鼻汁などを検体として用いる診断キットが出てきている。] こと、
 - 3) 迅速診断法（イムノクロマト法）に比べて本法の検出感度が極めて高い（迅速診断法で陰性と出た検体を対象に本法を用いて検査すると、半数以上の検体でインフルエンザウイルスが検出できた。）こと、
- などから、本法の検出感度は従来の迅速診断法よりも高く、技術的有用性は高いと判断される。

一般にインフルエンザ感染による発熱出現から 12 時間以内は粘膜へのウイル

ス排泄量が少ないため、ウイルス排泄量が増加(10^3 - 10^4 plaque forming unit/mL 以上に)する発熱が見られてから 12 時間以上経過しないと既存の迅速診断法(イムノクロマトグラフィー法)ではウイルスの検出率は低いとされていた。一方、本法(RT-PCR 法)はより少量のウイルス量であっても陽性と検出できる感度を有しており、検出感度はイムノクロマトグラフィー法の 1000 倍とされる。そのため、インフルエンザウイルス感染による発熱出現から 12 時間以内の患者でもウイルスを陽性として検出できる可能性が高い。なお、本法では遺伝子増幅装置(RT-PCR 測定装置あるいは高速 RT-PCR 測定装置)が必要で、検査実施時には RT-PCR の経験が不可欠である。

ただし、近年になってイムノクロマトグラフィー法の改良が進み、発熱の出現から 6 時間以内の患者でもインフルエンザウイルスを検出できる高感度迅速診断法(高感度イムノクロマトグラフィー法)が発売されている。この方法は、従来のイムノクロマトグラフィー法の 100 倍の感度を有している。しかも、検体として鼻汁鼻かみ液をも利用できる様になっている。

<評価>

本先進医療(検査)では、適応症をインフルエンザ感染症の疑い(の患者)であることから妥当であり、従来の技術(イムノクロマト法はもちろんのこと、恐らく高感度イムノクロマトグラフィー法も)に比べ陽性率が高い事、発症からより早期の患者でも陽性と診断できる可能性が高いこと、安全性には問題がなく、検査法も簡単な指導にて実施可能であり、倫理的問題もなく、現時点ではインフルエンザウイルス感染症疑いの患者には実施されていない方法による検査で、効率も従来の技術よりも高く、将来は保険収載も視野に入れることができるかと判断する。よって、総評としては「適」と判断する。

ただし、届出書には従来の迅速診断法(イムノクロマトグラフィー法)との検査結果の比較が示されているが、最近発売された高感度迅速診断法(高感度イムノクロマトグラフィー法)との比較が示されていない。また、本検査では RT-PCR 測定装置あるいは高速 RT-PCR 測定装置を用いるため、測定装置の購入費(50-100 万円程度)がかかることも記憶に留めておきたい。

評価者 五十嵐 隆(平成 29 年 1 月 16 日)

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____ 技術委員： 村田 満 _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____）
有効性	<input checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり）
技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="radio"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： <ul style="list-style-type: none"> 有効性について：迅速検査と比較して感度が向上するため「大幅に有効」としたが、総合的な診療アウトカムについては現時点で判断出来ない。また既に保険収載されているA型インフルエンザを検出する核酸同定法（LAMP法）との比較がされていない。 効率性について：既に保険導入されている迅速検査と比較し、感度は向上するものの、検査に要する時間が延長すること、また費用もかかることから「やや効率的」とした。 将来の保険収載の必要性について：「妥当」としたが、同じ技術を用いた他のウイルスに対する検査の保険収載がすべて妥当ではない。インフルエンザは罹患率が高いことや感染制御上重要であることから、将来の保険収載は妥当と判断した。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術委員：

先進医療名及び適応症: 糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援/インフルエンザ	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	要 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
資格	要 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該診療科の経験年数	要 () 年以上 <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	RT-PCR 検査の技術・経験は必要である。ただし、経験年数までは求めない。
II. 医療機関の要件	
診療科	要 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
実施診療科の医師数 注2)	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
他診療科の医師数 注2)	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="radio"/> 要 (医師自らが本検査を実施できない場合に、RT-PCR の経験のある臨床検査技師の配置が必要) ・ 不要
病床数	要 (床以上) <input checked="" type="radio"/> 不要
看護配置	要 () <input checked="" type="radio"/> 不要
当直体制	要 () <input checked="" type="radio"/> 不要
緊急手術の実施体制	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査（24 時間実施体制）	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要 (RT-PCR 装置の保守点検) ・ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：倫理審査委員会または医の倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	要 <input checked="" type="radio"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上) <input checked="" type="radio"/> 不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () <input checked="" type="radio"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療の内容 (概要)

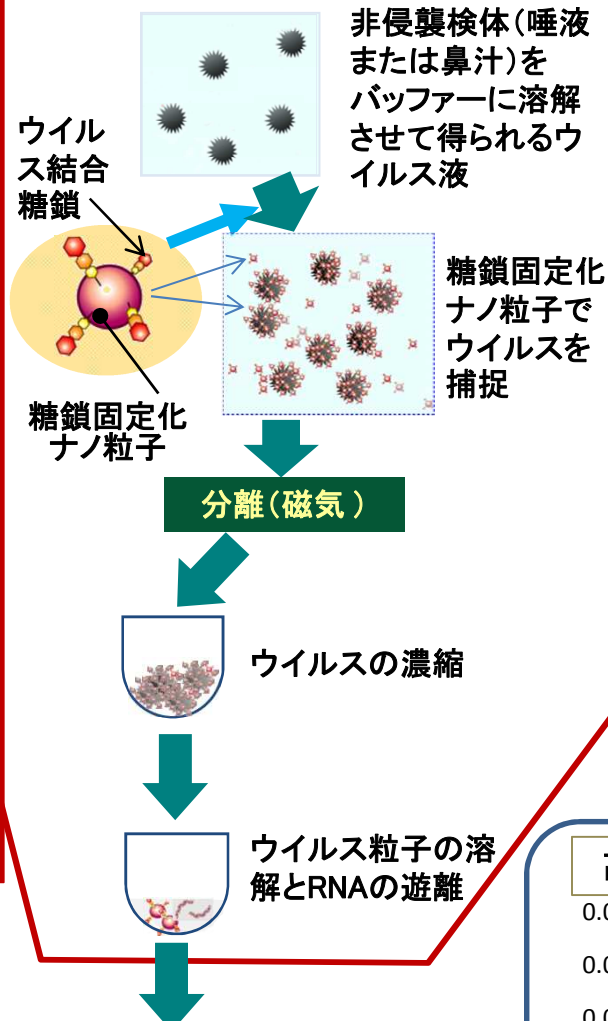
先進医療の名称：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援
適応症：インフルエンザ
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>ウイルスに結合する糖鎖を固定化した、ウイルス粒子よりも小さなナノ粒子を用いて、検体中の微量なウイルスを捕捉濃縮精製することによって、従来のウイルス遺伝子抽出法よりもはるかに短時間で、簡単に高感度のウイルス性疾患の高感度検査を行うことができるようになった。高濃度であることから、唾液など、ウイルス数が極端に少ない検体でも検査できる。よって、現在インフルエンザの検査で一般的な鼻腔粘膜スワブを使用する必要がない。すなわち非侵襲性の検査が可能となる。また、破壊したウイルスから遊離した遺伝子（核酸）や蛋白質がいつまでも残り、疾患には無関係となっても、従来の方法では区別できない場合がある。本方法では、感染性を保ったウイルス粒子のみを捕捉濃縮するため、より臨床治療に直結した検査が可能となる。以上のように、先進性は高い。</p> <p>(概要)</p> <p>ウイルス（インフルエンザウイルス A 型、B 型）を対象とし、本学理工学研究科の隅田らが開発した糖鎖を固定化した磁性金ナノ粒子(SMGNP)（(株)スティックスバイオテックから研究用試薬として供給されている。未承認。）を使用して、遺伝子を定量リアルタイム PCR により測定する。検体（唾液、または鼻汁、または喀痰）を等張リン酸緩衝液で希釈し、SMGNP を加える。SMGNP は固定化されている糖鎖を介してウイルスに結合し、磁力により分離する。分離したウイルスとナノ粒子の混合物に SDS（高性能石けん水）を加えてウイルス粒子を破壊し、遊離してくる遺伝子を定量的リアルタイム PCR で検出する。なお、初回診療後 12 時間以上経過後に、同一患者を再診し、発熱の持続など必要に応じてイムノクロマト法である迅速診断キットを用いて診断する。それらの結果を比較して早期診断率を検討し、本法の技術的優位性を示す。検査後は、医師と患者（または家族）に以下の項目のアンケート調査を行い、近い将来に PMDA への認可申請の際の参考データとする。</p> <p>医師へのアンケート項目（5 段階評価とする）：①診療に役立ったか；②院内感染対策に役立ったか；③隔離を行ったか；④薬を処方したか；⑤検体採取は容易だったか；⑥検査は迅速だったか；⑦従来法と比べて有用か</p> <p>患者（家族）へのアンケート項目（5 段階評価とする）：①従来法に比べて良い検査法か；②検査費用は妥当か</p> <p>(効果)</p> <p>インフルエンザウイルスの場合には、<i>in vitro</i> 実験では従来の RT-PCR 法に比べて約 1000 倍の感度上昇を達成している。臨床研究でも、唾液や鼻汁から、従来の鼻腔粘膜スワブを用いた迅速診断キットの検査では陰性と判断された患者の検体にウイルスが確認されている。</p>

(先進医療にかかる費用)

本技術に関する総費用は、様式第 6 号に記載している治療例では、23,890 円となっている。先進医療に係わる費用は 5,650 円で、このうち研究者負担は 0 円、実施施設負担は 3,500 円、企業負担は 150 円となり、よって患者負担額は 2,000 円である。

糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援

ウイルスの捕捉濃縮精製(所用時間 3分)



プロトコール

発熱後12時間以内のインフルエンザ疑い患者

唾液または鼻汁の採取

糖鎖固定化ナノ粒子でウイルスを捕捉濃縮精製

RT-PCR測定装置でウイルス量の定量①

ウイルス量、患者の年齢や症状から、医師が必要と考えた場合抗ウイルス薬を1日分投与(自由診療)

12時間以上経過後再診

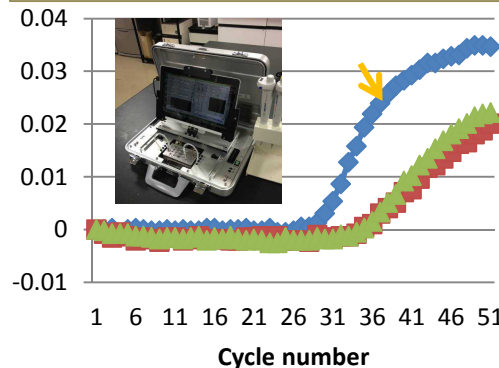
- ・病状継続患者(迅速診断キットによる検査)②
- ・病状寛解患者③

①、②、③から早期診断率を検討し、発熱後12時間以内に行う本検査診断法の技術的優位性を明らかにする

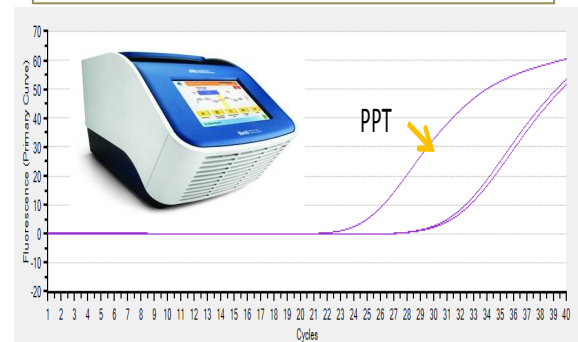
直接 RT-PCR 測定
(TaqMan法)

インフルエンザウイルスA/Bのコピー数/mLを定量

高速RT-PCR測定機(測定時間15分)



汎用機(測定時間 90分)



薬事承認申請までのロードマップ

糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援

先行臨床研究

- ・ 試験名:糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法の臨床応用
- ・ 前方視的観察研究
- ・ 期間:2010~2021
- ・ 被験者数:約2500
- ・ 今までの結果の概要

- ① インフルエンザ疑い患者の鼻腔粘膜スワブを用いて迅速診断キット検査で陰性であった患者の唾液の50%以上から、インフルエンザウイルス(AまたはB型)が検出された。
- ② 迅速診断キット陽性患者の唾液や鼻汁からは超高濃度(A型:2000万コピー/mL(N=52)、B型:1100万コピー/mL(N=40)、同キット陰性(N=16)でも、A:約60万、B:約4万コピー/mL以上のウイルスが検出され、本方法が早期診断法として有用であることが分かった。

先進医療

- ・ 試験名:糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援
 - ・ 前方視的観察研究
 - ・ 期間:2017~2021
 - ・ 選択基準:インフルエンザ疑い患者
 - ・ 被験者数:300
 - ・ 予想される有害事象:なし
 - ・ 評価項目
- ① 主要:発熱後12時間以内に行う本検査診断法の早期診断法としての技術優位性を明らかとする。
 - ② 副次:医師と患者にアンケートを行い、本検査法の許容優位性を明らかとする。

臨床性能試験

- 試験名:糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度インフルエンザA/B型ウイルス検査試験
- ・ 試験デザイン:2群、A型200例、B型200例、相関性試験、感度試験

メーカー

- 対外診断薬のキット化
- QC/QM
- 大量生産体制

対外診断薬の薬事申請

対外診断薬の薬事承認

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)
ガイドライン記載:(無)
進行中の臨床試験(無)

【別添1】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症
診療および院内感染対策支援」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・鹿児島大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・なし

【別添2】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：インフルエンザ

効能及び効果：

現在保険適用されているインフルエンザの検査では、鼻腔粘膜スワブを採取し、イムノクロマト法によってウイルスの有無を調べている。イムノクロマト法は感度が十分ではないため、患者は受診を待機させられる事例が多く見られる。また、侵襲性の高い検体採取法であることから、患者が検査を拒む事例もある。それらの結果、病状の重篤化を招き、肺炎など合併症に対する多量の抗菌薬使用につながっている。本先進医療では、非侵襲的に採取できる検体、すなわち唾液や鼻汁などウイルス量が少なく、また遺伝子検査の障害物が多く混合している検体から、迅速簡便にウイルスを濃縮して PCR 法による遺伝子検査を行う。これによって、検体を得てから 20 分以内にウイルスの感染の有無を調べることも可能となった。

本先進医療の結果、非侵襲性の高感度迅速検査診断が可能になり、ウイルスに感染した患者への投薬等適切な治療を迅速に行うことが出来る。また罹患早期に適切な抗ウイルス薬で治療できるため、不必要な抗菌薬を使用する必要がなくなる。また免疫不全者など早期治療が必要な患者の重症化を防ぐことができる。さらに、医療機関において患者の隔離など適切な伝播予防策を迅速に行うことが可能となり、発生すると多額の費用が必要になる院内感染のアウトブレイク防止も可能となる。以上から、本先進医療は、わが国の医療費削減と医療サービスの向上に貢献するものである。

【別添3】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

鹿児島大学病院の外来・入院患者および職員のうち、インフルエンザの疑いがある者（発熱後 12 時間以内の患者）、またインフルエンザ患者と接触した付き添い者や医療従事者でインフルエンザ症状があり（発熱後 12 時間以内）、かつ承諾を得た者も対象とする。

先進医療対象者に同意を得る方法

すべての対象者に「説明文書」に基づいた説明を行う。説明文書には、先進医療の目的、検査方法、予測される結果、本先進医療への参加を強制されないことがないこと、いつでも参加を中止できること、プライバシーが保護されること等を記載し、その自由意志による同意を得る。対象者の同意が得られた場合にのみ同意書の署名を得て保管する。

【別添4】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

すでに多くの臨床研究によって、本法の有効性及び安全性は証明されている。たとえば、インフルエンザウイルスの場合、従来からの検査方法である迅速診断キットを用いた診断が一般的であるが、鼻腔粘膜スワブという痛みを伴う検体採取を行わねばならない上に、ウイルス感染初期のウイルス量が充分でない場合には陰性となるケースがある。先行臨床研究において、インフルエンザが疑われる患者を対象とした唾液を用いた当該技術と鼻腔粘膜スワブを用いた迅速診断キット検査の同時比較を行った結果、鼻腔粘膜スワブを用いた迅速診断キットで陰性であった患者の唾液が、当該技術で陽性となるケースが約半分に確認された（以下の①有効性が確認された事例-1を参照）。なお、検体は患者の唾液であることから、粘膜等を傷つけたり痛みを伴うことがなく、安全性にも優れていた。

また、兵庫医科大学病院において、ウイルス力価が確定している実験室株（A/H2N2/Okuda）および臨床分離株 38 株を用いて行った、現在最も高感度であるとされている製品の迅速キットを用いた臨床研究では、検出可能な最低ウイルス濃度は平均して 2000 万コピー/mL であることが示されている。また、同じ会社製品と実験室株（A/H2N2/Okuda）を用いて鹿児島大学大学院理工学研究科で行った PCR との比較実験でも、同様の結果が観察されている。

さらに、2015-2016 シーズンに行った臨床研究のうち、最流行期と考えられた 2015 年 12 月 16 日から 2016 年 4 月 16 日までに行った唾液、鼻汁、またはそれらの混合物を検体として用いて、本先進医療で採用する糖鎖固定化ナノ粒子によるウイルスの捕捉濃縮精製をしてから行った定量 PCR の結果と、鼻腔粘膜スワブを用いて行った迅速診断キット（最も感度が高いといわれているデンカ生研社製のクイックナビ Flu を使用）の結果を比較（有効性が確認された事例-2を参照）した。これらから、迅速診断キットで陽性の場合には、検体中に非常に高濃度のウイルスが存在すること、また、迅速診断キットで陰性の検体や、未測定 of 検体にもかなりのウイルス量があることが分かった。

①有効性が確認された事例-1

患者	簡易キット (鼻腔粘膜拭い液)		本先進医療法(唾液)/遠心法		
			A	B	—
大人 (N = 74)	A+	25	25	0	0
	B+	3	1	2	0
	—	46	24	0	22
子供 (15才以下) (N = 109)	A+	56	54	0	2
	B+	7	1	4	2
	—	46	23	3	20

2011-12 シーズンに、村上こどもクリニックおよび鹿児島大学病院で、インフルエンザ疑い患者の検査結果の比較をおこなった。患者の鼻腔粘膜拭い液（侵襲性）を用いた迅速診断キット（イムノクロマトグラフィ）での検査と、同一患者の唾液（非侵襲性）を用いた糖鎖固定化ナノ粒子によるウイルスの捕捉濃縮精製とリアルタイム PCR を用いた遺伝子検査とを比較した。簡易キットでの陽性患者は、本

方法とほぼ一致していたが、陰性患者の半数以上（大人の患者の52%、小児患者（15才以下）の57%）は本法で唾液中のウイルスが確認でき、陽性であることが判明した。

①有効性が確認された事例－2

15M119-15M662		唾液+鼻汁(混合) TaqMan μPCR				唾液 SYB-G				鼻汁 SYB-G			
2015.12.16 - 2016.4.16	数	A		B		A		B		A		B	
総数	544	copy/mL	Ct	copy/mL	Ct	copy/mL	Ct	copy/mL	Ct	copy/mL	Ct	copy/mL	Ct
迅速キット陰性 (PCRで陽性)	16	595,000	36.4	37,300	36.4	25,900	34.8	774	33.9	24,900	34.9	920	33.7
迅速キット A陽性 (PCRで陽性)	52	20,100,000	30.6	-	not detect	182,000	32.0	80	36.0	1,150,000	29.4	83	36.0
迅速キット B陽性 (PCRで陽性)	40	-	not detect	11,000,000	29.5	11,600	36.0	3,540	32.5	11,000	36.0	1,410,000	27.0
迅速キット未測定 (PCRで陽性)	110	3,700,000	33.4	2,740,000	31.2	37,400	34.3	2,900	32.7	182,000	32.0	38,000	30.3

2015-16 シーズンに、村上こどもクリニックで、インフルエンザ疑い患者の検査結果の比較をおこなった。唾液と鼻汁を別々に採取して検体とし、オンサイトでウイルスの捕捉濃縮精製を行った。そして、2つのウイルスの捕捉濃縮精製液を等量ずつ混合してから、定量的リアルタイム PCR を TaqMan 法で行った。さらに、それぞれの捕捉濃縮精製液を別々に、定量的リアルタイム PCR を SYB-G 法で行い、比較検討した。サイクル数 (Ct) は平均値であり、それぞれの方法でコントロールのプラスミドを用いて作成したキャリブレーションカーブに基づいてウイルス濃度 (copy/mL) を決定している。迅速診断キットで陽性の場合には、検体中に非常に高濃度のウイルスが存在すること、また、迅速診断キットで陰性の検体や、未測定の検体にもかなりのウイルス量があることが分かり、ウイルス量に基づく治療が可能であることを示唆した。

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

なし

これらの先行臨床研究の結果に基づき、本先進医療では、以下のように検査と治療を行い、主要評価項目を設定する。

(1) ウイルス感染初期のため、現存の迅速診断キットではウイルス抗原を検出できない可能性が高い、発熱後 12 時間以内に、唾液（唾液が採取できない患者の場合は、鼻汁や喀痰など）を採取し、SMGNP によりウイルスの捕捉濃縮精製を行って、PCR で定量的検査を行う。定量 PCR の結果と患者の年齢や症状から、医師が必要と考えた場合抗ウイルス薬を 1 日分投与する（自由診療）。

(2) 初回診療後 12 時間以上経過後（通常は翌日）に、再診を行い、発熱が持続している場合など必要があれば迅速診断キットでウイルス抗原の検査を行い、陽性の場合抗ウイルス薬を投与する（保険診療）。

(3) (1) の検査時のウイルスコピー数に基づく定量的検査結果と (2) の定性的検査結果とを比較して早期診断率を検討し、発熱後 12 時間以内に行う本検査診断法の技術的優位性を明らかにすることを主たる評価項目とする。また、医師と患者に以下の項目でアンケートを行い、本先進医療における検査法の許容優位性も明らかにし、PMDA への認可申請時のデータとする。

医師へのアンケート項目（5段階評価とする）：①診療に役立ったか；②院内感染対策に役立ったか；③隔離を行ったか；④薬を処方したか；⑤検体採取は容易だったか；⑥検査は迅速だったか；⑦従来法と比べて有用か

患者（家族）へのアンケート項目（5段階評価とする）：①従来法に比べて良い検査法か；②検査費用は妥当か

【別添5】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：平成28年10月1日～平成33年3月31日

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：従来の臨床研究で1年間に700～1000例を行っている。陽性率は20%程度であるので、1年間に診療所でも200例は陽性患者が見つかり、的確な早期治療がなされている。本申請では、入院患者の重症化防止や院内感染の防止のための検査診断も目的としているため、300例を予定症例としている。なお、5年以内にPMDAの認可申請を計画しているので、試験期間は5年以内としている。

【別添6】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

患者の呼吸器検体（唾液または鼻汁や喀痰等）を初回診療時に採取する。唾液は滅菌スピッツに自分で排出する。鼻汁は綿棒を用いて医療従事者が採取する。人工呼吸管理中で、唾液や喀痰の喀出が出来ない場合は、医療従事者が医療用の吸引チューブ等を用いて採取する。検体は直ちに検査部に送られ、同部で糖鎖固定化ナノ粒子と PCR を用いた高感度検査法によりウイルス遺伝子を定量的に検出する。ウイルス遺伝子が検出されれば、その情報は、電子カルテで直ちに担当医と感染制御部門医師のもとに送られ、定量されたウイルス量（A型は 100,000 コピー/mL、B型は 1000 コピー/mL 以上を目安とする）や患者の年齢等を考慮のうえ、抗インフルエンザ薬（オセルタミビル、またはリレンザ、またはイナビル、または麻黄湯）を 1 日分投与する（自由診療）。翌日（初回診療後、12 時間以上経過後）再診し、必要に応じて迅速診断キットでの検査を行い、その結果が陽性の場合は、抗インフルエンザ薬による治療を行う（保険診療）。

【別添7】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援（適応症：インフルエンザ）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （内科、外科、小児科、または医療環境安全部感染制御部門）・不要
資格	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （小児科、内科、外科、整形外科、産婦人科、脳外科、皮膚科、泌尿器科、眼科、耳鼻科、放射線科、臨床検査部、救急部、医療環境安全部のいずれか）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 具体的内容：
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/>
病床数	要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/>
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/>
当直体制	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：自病院もしくは、依頼のうえ他病院で開催して審査を受けたのち、自病院で医の倫理委員会を開催する。
医療安全管理委員会の設置	要・ <input checked="" type="checkbox"/>

様式第9号

医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	なし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	なし

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。