

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術専門委員：

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	☒ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有 効 性	☐ A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 ☒ B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 ☐ C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	☒ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☐ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） ☐ 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 度 成 熟 度	☒ 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。 ☐ 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。 ☐ 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）	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現 時 点 で の 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 技術専門委員： 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	☒ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	☒ A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 ☐ B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 ☐ C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	☒ A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☐ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） ☐ 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	☒ 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。 ☐ 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。 ☐ 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）	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： ・ 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 技術専門委員：

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（ ）・不要
資格	要（ ）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・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・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（ ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・不要
他診療科の医師数 注2)	要・不要
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	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）・不要
看護配置	要（ ）・不要
当直体制	要（ ）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	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・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）・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（ ）・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。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：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

平成 29 年 4 月 13 日

所属・氏名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・西 順一郎
鹿児島大学大学院理工学研究科・隅田 泰生

1. 本検査により感度は高まると考えられるが、特異度についての検討がなされないのではないか。また、感度が非常に高まることについてどれだけの臨床的意義があるのか。さらに、現在の保険収載されている方法と比較して簡便性が低下することも問題ではないかと考えられるが、この簡便性の低下に見合う感度の向上があるとする理由について説明すること。

【回答】

- (1) 以下の回答にも関連しますが、計画を変更し、特異度はイムノクロマト法との比較で行うことにします。
- (2) 臨床的意義は、早期治療が可能になり、合併症を避けることが出来ることです。
- (3) 現在保険収載されている簡便な方法はイムノクロマト法ですが、LAMP法という遺伝子診断法も保険収載されています。LAMP法はイムノクロマト法と比べれば簡便ではありませんので、簡便であることと保険収載とは別問題と思います。保険収載されているLAMP法による遺伝子診断の前処理は、一般の核酸精製法を用いています。本法は、LAMP法と同じ遺伝子診断技術ですが、その前処理を新規に開発された糖鎖固定化ナノ粒子によるウイルスの捕捉濃縮精製法によって、3分程度の短時間で簡便に行うため、LAMP法に比べればはるかに簡便といえます。さらに、現在プロトタイプの超高速PCR測定機が、将来医用機器として登録されれば、前処理と合わせて20分以下で検査が終了するため、イムノクロマト法と大きな差はなくなります。検査法の違いによる感度の比較は、今までの臨床研究からの結果から、イムノクロマト法の50万倍以上の感度があるというデータがあります。この差は利便性の低下とは比べものにならない差で有り、この検査法を行えば、「患者に痛みを与えない」検査で、「より早期の診断」が可能になり、的確な薬剤を使用し抗菌薬を投与する機会が減ることから、耐性菌の発生を防止できます。早期であれば、投与する抗インフルエンザ薬の量も少なくすることも将来可能であると思われますので、薬剤にかかるコストは大きく削減できると思われます。

2. 最新の高感度のイムノクロマト法と比較をする予定はないのか。本検査の有用性を示すために実施するのであれば、従来法の中で最も高感度のものと比較して感度・特異度を示すべきではないか。

【回答】

(1) 最新の高感度のイムノクロマト法との比較を行うように、計画を変更しました。

3. 本検査が未承認技術ということで、検査当日の1日分を自由診療で実施することとしているが、実臨床ではイムノクロマト法で陰性の場合でも内服薬を処方することはありうる。本検査の結果が陽性であり、症状等からインフルエンザ感染が強く疑われる場合には保険診療として治療を開始するというのも一つの選択肢ではないか。

【回答】

(1) ご指摘のように、本検査を医師の判断材料の1つとして使用していただいて、保険診療として治療を開始できるように、計画を変更しました。

4. 本検査を実施後、12時間以上経過した後に、患者に再診していただくことについて、倫理的な問題はないのか。

【回答】

(1) 入院患者は問題がないと考えていましたが、外来患者に対しては問題が残りますので、上記3のように、計画を変更しました。

5. 初回検査時に本検査とイムノクロマト法を同時に実施し、検査法の優劣を比較すべきではないか。

また、主要評価項目が早期診断率となっているが、従来法と併用していなければ診断率を算出できないのではないか。本研究での早期診断率の定義が曖昧であるために生じる混乱を避けるため、現在の研究計画に記されている早期診断率の定義を具体的に記すこと（研究に登録された患者の内、どのような条件を満たす患者を分母とし、どのような条件をみたす患者を分子にするのか、主要評価項目の定義が把握できるように全ての条件を具体的に記すこと）。

【回答】

(1) 上記1(1)や、3の回答に示したように、イムノクロマト法を保険診療で行い、補助的に本検査を行うように計画を変更しました。

(2) 早期診断率は、時間軸（発熱から検査までの時間）をベースに、イムノクロマト陰性で、ウイルスのコピー数が一定以上ある患者をインフルエンザであると診断した割合を示します。これに関して、別紙のようにシミュレーションデータを用いて簡単に解析してみました。発熱してから検査までの時間に基づいてデータを解析すれば、時間毎のイムノクロマトとの比較が出来ることが示されました。N数を多くすることで、明確に出来ると思います。なお、統計学的な解析をするために、本学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学分野の郡山千早教授のご協力をいただけることになりました。

6. ロードマップを見ると先進医療として5年間実施予定となっているが、そうであれば早期に臨床性能試験を実施し、薬事承認を目指すべきではないか。先進医療Aを実施することによって得られる観察研究のデータを待たなければ臨床性能試験が実施出来ないということであれば、現時点で具体的にどのようなデータが欠如していると考えているのか、また、提案されている観察研究のどのエンドポイントの情報がどのような結果であれば臨床性能試験の実施が可能になると考えられているのか説明すること。

薬事承認のスケジュールがどこまで詰められているのか示していただきたい。

【回答】

(1) 先進医療として3年間（2017年から2020年8月まで）実施することに計画を変更します。

(2) 臨床性能試験に関して、現時点で臨床性能試験を行えないのは、使用するナノ粒子のGLP, GMP製造と耐久性試験、PCR試薬などのGLP, GMP製造品の選択が行われていないことが理由で有り、3年間でこれらの問題を解決して、臨床性能試験へ進みます。

7. 先進医療終了後に臨床性能試験を実施予定としているが、臨床性能試験を実施するにあたり、今回の先進医療を実施することの必然性が低いのではないか。

【回答】

(1) 6の回答のように、直ちに臨床性能試験へ進むことが出来ないが、今まで行ってきた臨床研究の結果、本検査が院内感染の防止や早期診断により不必要な抗生剤の使用を避けることが出来るなど、多くのメリットが医療側・患者側両方に存在するために、先進医療を早期に実施したいと考えています。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：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

平成 29 年 8 月 31 日

所属・氏名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・西 順一郎
鹿児島大学大学院理工学研究科・隅田 泰生

＜前回の照会事項 5 に対する回答に関して＞

1. 前回の照会事項 5 では「研究に登録された患者の内、どのような条件を満たす患者を分母とし、どのような条件をみたす患者を分子にするのか、主要評価項目の定義が把握できるよう全ての条件を具体的に記すこと」と記した。これに対し、「イムノクロマト陰性で、ウイルスのコピー数が一定以上ある患者をインフルエンザであると診断した割合を示します。」と回答されているので、「研究に登録され発熱から検査までの時間が X 時間以内である患者の内、イムノクロマト法で陰性の患者数を分母とし、本技術でウイルスのコピー数が Y 以上である患者をインフルエンザであると見なしてその数を分子とする、その割合を早期診断率と定義する」という主旨であろうと解釈する。この解釈で正しいのであったとしても、X 時間、コピー数 Y 以上の X と Y にあたる条件が特定されていない。どのように規定するのか明らかにすること。また、その具体的な内容を先進医療実施届出書、研究計画書にも記すこと。

【回答】

ご説明が不十分で申し訳ありません。

研究に登録された患者の、発熱などの症状がみられてから検査までの時間を記録します（診察する医師には、添付の問診票を使用させていただきます）。そして、患者検体（唾液、唾液が採取できない場合は鼻汁）から、SMGNP による濃縮と定量的リアルタイム RT-PCR 法によってインフルエンザウイルス A 型 10000 コピー/mL 以上、または同 B 型 5000 コピー/mL 以上が認められる検体数を X とします。同時に、同じ患者を保険診療で認められている通常のイムノクロマト法で検査を行い、A 型または B 型が陽性と判断された検体数を Y とします。そして、Y/X を時間毎に比較します。デンカ生研社の迅速診断キットのクイックナビーFlu を用いた検査の結果を PCR の結果と比較した論文（三田村敬子他、インフルエンザ、11（3）：245-252, 2010）では、発熱などの病状が生じてから 6 時間以内では 67%（10/15）、6～12 時間後では 75%（6/8）が陽性と報告されていますが、6 時間毎の結果であること、また症例数が少ないことから、より詳細な研究が必要と思われます。そこで本先進医療では、300 検体に対して、臨床研究を行い、Y/X の時間変動を詳細に調べることにしました。また、X と Y を比較し、その差が統計学的に有意となる時間帯を検討します。300 検体から得られるデータを総合的に

統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて、顕著に陽性率が高い時間帯（例えば発症後 4～12 時間）を決定出来ると思います。そして、その時間帯で特に効能が高い診断法として本法を PMDA へ認可申請します。先行研究では時間軸を考慮に入れていなかったため、データが不足しています。従って、本先進医療における臨床研究は、認可申請のために必須です。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定しました。

2. 前回の照会事項 1 の回答で「特異度はイムノクロマト法との比較で行う」とされているが、本研究での特異度の算出方法を、前項の指摘を参考に具体的に記すこと。また、具体的な内容を先進医療実施届出書、研究計画書にも記すこと。

【回答】

特異度を調べるためには、検体を培養してウイルス分離を行わなければなりません。しかし、ウイルス培養は、時間と手間がかかるため、先進医療で求められる臨床研究を医療の中で行う（同一病院内で行う）ことは困難です。前回の紹介事項 1 の回答では、保険収載されているイムノクロマト法のキットの特異度を使用しようと考えていましたが、それでは本法の特異度は決定できないことが分かりました。誠に申し訳ありませんが、前回の回答を撤回させていただき、以下のようにして、特異度を算出したいと思います。すなわち、先進医療において、上述の回答 1 に記載しているコピー数（インフルエンザウイルス A 型 10000 コピー/mL、同 B 型 5000 コピー/mL）以下の検体から 30 検体（計画した検体数の 10%）を無作為に選別し、鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて別途ウイルス分離を行い、ウイルス分離ができなかった（培養できなかった）検体数（W とします）を求めます。そして、 $W/30$ を特異度として算出します。

3. 前回の照会事項 1 の回答で、高感度検査法との比較を行うと回答されているが、具体的な方法が明示されていない。前々項の指摘を参考に、具体的に記すこと。具体的な内容を先進医療実施届出書、研究計画書にも記すこと。

【回答】

前回の照会事項 2 の回答のことと思われます。イムノクロマト法のキットは、各社の製品間に感度差がありますが、鹿児島大学病院では、タウンズ社製のイムノエース Flu を用いております。我々の調査では、デンカ生研のクイックナビ Flu が迅速診断キットとしては最も感度が高いようですので、この 2 社の製品のどちらかを使用するように記載します。第 1 項の回答も参照ください。

4. 先進医療実施届出書の「7-1. 有効性及び安全性の評価」に追記された（黄色のマーカー部分の）内容の一部が、研究計画書に反映されていないため、両者の整合性を取ること。また(1)に関する追記と共に、具体的な解析方法も両文書に明示すること。

【回答】

不備があり申し訳ありません。研究計画書にもれなく記載し、両者の整合性を取ります。

5. 別紙で検討されている解析方法で統計学的有意差がついたとしても、本技術の既存検査法に対する技術的優位性を明らかにする根拠にはならない。解析方法は再考が必要。（念のために補足しておく。シミュレーションとして示されている考察であるので具体的な数字には意味が無いが、敢えて記す。発熱後6時間以下の患者を対象として、迅速診断キットで陰性であった9例中、ウイルスコピー数2万/mL以上が8（8/9=88.9%）、同陽性の6例中、ウイルスコピー数2万/mL以上が3例（3/6=50%）、この2つの割合間で有意差があるとされている。この結果をもとに、「この仮想データからは、6時間までで、ウイルスコピー数を2万/mLとすると有意差があるので、6時間までなら、先進医療によって、早期発見されたことになると思われる。」と説明されているが、上記の2つの割合間に統計学的な有意差があることは、本技術によって早期発見されたことの根拠にはならない。）

【回答】

理解しました。ご指摘ありがとうございます。再考し、上記1の回答として記載しておりますように、各時間帯でのXとY、さらにXにおける各々のコピー数を記録し表とグラフを作成します。時間軸でのXとYを比べることによって、病状が認められてから時間毎の本法とイムノクロマト法との陽性率の違いを考察できると思います。

＜前回の照会事項7に対する回答に関して＞

6. 「今まで行ってきた臨床研究の結果、本検査が院内感染の防止や早期診断により不必要な抗生剤の使用を避けることが出来るなど、多くのメリットが医療側・患者側両方に存在するために、」との説明がなされているが、メリットが存在するか否かを評価療養として確認する段階にあるので、このような断定的な書きぶりは不適切である。要修正。

【回答】

確かに不適切な表現でした。ご指摘のとおり、断定的な記述を以下のように修正いたしました。

「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の診断と患者への投薬等適切な治療を迅速に行うことが出来ることが期待される。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機会が減ると思われる。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ことも示唆される。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であろう。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と思われる。」

<前回の照会事項 6、7 に対する回答に関して>

7. 体外診断薬（ロードマップでは対外となっているので修正して下さい）の薬事承認申請に向けての具体的な計画をはっきりさせて下さい。どこの企業が臨床性能試験や承認申請作業を担うのか、PMDA との薬事戦略相談等（事前面談と対面助言の両方）をいつ頃受ける予定にしているのかをはっきりさせた状況で先進医療を開始していただきたいと考えます。

【回答】

PMDA への事前面談は 2015 年 3 月に、対面助言は 2015 年 6 月に、共同研究者であり本システムの開発者である鹿児島大学理工学研究科の隅田教授が代表取締役を務めている株式会社スティックスバイオテックがそれぞれ受けております。その結果、使用するキットは、GMP 基準の工場での製造が必須であること等が明らかとなり、2 年間製造工場の検討を重ねてきました。その結果、(株)スティックスバイオテックが連携している株式会社ヒルトップが、今年度中に GMP 基準工場を完成させ、iso13485 を申請する事が可能な状況になりました。この工場でキットを製造することによって、2019 年度には臨床性能試験を開始することも可能と考えています。なお、臨床性能試験は株式会社ヒルトップと株式会社スティックスバイオテックが行い、承認申請作業は、CRO（未定）が行う予定です。臨床性能試験の結果をまとめ、唾液（または鼻汁）という非侵襲性の検体を使用し、また従来の IC による診断よりも早い時間帯にインフルエンザの確定検査が可能な製品として PMDA へ認可申請します。なお、本年 8 月 10 日に PMDA と「全般相談」を行い、本先進医療による臨床研究の方向性・意義を説明いたしました。

さらに追記いたしますが、15 分ほどで RT-PCR 反応を終了させることが出来る高速 PCR 測定機器は、その開発を共同で行っている連携ベンチャー企業が、本年 6 月にあるメガファーマに M&A され、資金的にも来年度中の医療機器としての登録が可能となってきております。よって、2019 年に開始できる臨床性能試験においては、医療機器として登録済みの PCR 機器を使用することも、可能であると思っております。

このように書きますと、本先進医療は PMDA の認可を得るまでの「つなぎ」のように思われるかもしれませんが、決してそうではありません。同じ問診票を使用し、客観性のある時間軸に基づいた感度比較という先行研究は今まで行っておりませんでした。したがって、臨床研究としてのこの先進医療は研究上非常に重要なものであります。また、先進医療を行うことによって、早期に診断が可能となる可能性があり、抗菌薬の過剰使用による弊害を避けることが出来る可能性があるなど必要性が高い検査となり得ると考えておりますので、鹿児島大学病院において、臨床研究を行いながら、PMDA に認可を得るための臨床性能試験のプロトコールを最終的に決めていきたいと考えております。

以上から、本先進医療をお認め頂きたくご検討お願い申し上げます。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：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

平成 29 年 10 月 10 日

所属・氏名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・西 順一郎
鹿児島大学大学院理工学研究科・隅田 泰生

1. 実施計画書 p4「先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を 30 検体無作為に選別し（略）ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から $W/30$ を計算し、本法の特異度を求める。」との記載について。

ウイルス分離による評価を真の診断であると見なすのならば、上記の $W/30$ は「特異度」ではなく「陰性適中率」である。照会事項回答や各種書類の修正が必要である。

【回答】

最終的な診断は医師の判断だと思いますが、本先進医療は鹿児島大学病院の多くの医師により行われるため、科学的客観性を完全なものにするのは難しいと思います。そこで、陰性とした検体中に感染性のウイルスが存在するか否かを確認するために、ウイルス分離による評価に基づいて特異度を評価することを考えました。しかし、ご指摘のようにそれは「特異度」ではなく「陰性適中率」が適切な表現と考えますので、各種書類の修正を行います。

2. 実施計画書 p4～p5「これらのデータを総合的に統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯（例えば 4～12 時間）を決定することを主たる評価項目とする。そして、非侵襲性の検体を用いることが出来る発症後早い時間帯での検査診断法として認可申請する。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定した。」との記載について。

このような解析が必要となるということは、現時点でどの時間帯で本診断法の良さが発揮されるのかが全く判らない状況にあるということである。すなわち上記分析で得られる結論はあくまで探索的なものに留まる。

早期診断を本法のメリットとして主張する際に、この（偶然得られた可能性が否定できない）探索的な結果にもとづいて薬事承認を取得できない可能性も少なからずあるため、別途薬事承認取得に必要なデータについて PMDA との相談をしておくことが必要と考える。場合によっては、300 例よりも少ない規模での研究結果を一旦取りまとめた上で、次のステップで検証的データを得るという開発戦略を採る必要もあるかもしれないが、どのように考えるか。

【回答】

ご指摘の通り、現時点でどの時間帯で本診断法の良さが発揮されるのかが判らない状況にあるため、本先進医療の結論は探索的なものになると考えます。この探索的結果に基づいて、臨床性能試験のプロトコルを、PMDA と相談しながら決定する予定です。

ご示唆に従って、平成 29 年 10 月 5 日の 17:30～18:15 に、PMDA と 2 回目の全般相談をいたしました。薬事承認取得に必要なデータについては、この先進医療の結果が分からないとコメント出来ないとのことで、よりいっそうこの先進医療が必要であることが明らかとなりました。

鹿児島大学病院での先行研究として、2016～17 シーズンでは 52 検体を行いました。そのうち、先進医療で行う方法（唾液または鼻汁を糖鎖固定化ナノ粒子で捕捉濃縮精製して、直接 RT-qPCR で測定）で A または B 型のインフルエンザウイルス遺伝子が観測された（PCR 陽性とします）のは 14 例、迅速キットで陽性（キット陽性とします）だったのは 3 例（この 3 例は全て PCR 陽性）でした。発熱や倦怠感などのインフルエンザ症状が出てから数時間以内に検出されたものは、PCR 陽性 14 例のうち 4 例、キット陽性 3 例のうち 1 例、1 日以上は、PCR 陽性 14 例のうち 4 例、キット陽性 3 例のうちはなし、その他発症後の時間軸を記載していない例が、PCR 陽性例で 6 例、キット陽性は 2 例でした。患者から検査費を徴収できる先進医療では、検体数は 2～3 倍になると思われます。しかし、場合によっては、本先進医療の 3 年間で 300 例よりも少ない規模での研究結果を一旦取りまとめるか、他の医療機関の参加をお願いして例数を増やし、その上でそれらの結果を用いて、次のステップである臨床性能試験を PMDA と相談してプロトコルを決定する。そして、そのプロトコルに基づいて検証的データを得るという開発戦略が必要かと考えています。以上、よろしくお願いします。

以上

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
内容： （先進性）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。高感度であることから、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。 （概要） 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) スデ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、遺伝子を定量的リアルタイム RT-PCR により測定する。検体（唾液、または鼻汁）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 RT-PCR で検出する。なお、患者診療時には、患者が発熱などのインフルエンザ症状が現れてから診断するまでの時間を記録する。保険診療として医師の判断によってイムノクロマト法である迅速診断キットを用いても検査する。 具体的には、各患者に対して、発熱や関節の痛み、咳などインフルエンザ症状が出てからの時間を記録し（診察する医師は、以下の問診票を使用する）、通常の保険診療を行う。この際、医師の判断と患者の同意に基づき、保険収載されている迅速診断キット（タウンズ社製のイムノエース Flu、またはデンカ生研社製のクイックナビ Flu）を用いて、患者検体中のウイルスをイムノクロマト法で調べる。同時に、本先進医療による検査を以下のように行う。即ち、患者の唾液（唾液が採取できない患者の場合は、鼻汁）を採取し、SMGNP によりウイルスの捕捉濃縮精製を行って、リアルタイム RT-PCR で定量的検査を行う。イムノクロマト法が陰性の場合、患者の臨床症状・理学所見と本先進医療の結果（ウイルスのコピー数）を総合的に判断し、医師が必要と考えた場合、抗ウイルス薬を保険診療として投与する。なお、通常の迅速キットによる検査で陽性と判別された場合は、上記のように採取した検体は、先進医療ではなく、患者から料金検査料を徴収せずに、別途高感度検査法でウイルス遺伝子を定量して、比較データとする。また、先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を 30 検体無作為に選別し、別途鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて、ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から W/30 を求め、本法の陰性適中率とする。

インフルエンザ疑い患者への問診票

問診の日時 201 年 月 日 時刻 :

患者名

担当医署名 _____

日時か何時間前かをご記入ください。

症状	日時	??時間前
37.5℃以上の発熱 (測定値)	日 時 (°C)	
咽頭痛	日 時	
咳	日 時	
鼻汁	日 時	
倦怠感	日 時	
関節痛	日 時	

今回新たに出現した症状について記載してください

データ評価は以下のようにして行う。患者検体（唾液、唾液が採取できない場合は鼻汁）から、SMGNP による濃縮と定量的 RT-PCR 法によって A 型 10000 コピー/mL 以上または B 型 5000 コピー/mL 以上が認められる検体数を X とする。同じ患者を保険診療で認められている通常のイムノクロマト法で検査し、陽性と判断された検体数を Y とする。そして、 Y/X 、X、Y を時間毎に比較する。即ち、 Y/X を各時間に対してプロットして、 Y/X の時間変動を調べる。また、X と Y を比較し、その差が統計学的に有意となる時間帯を調べる。これらのデータを総合的に統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯を決定することを主たる評価項目とする。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定した。

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

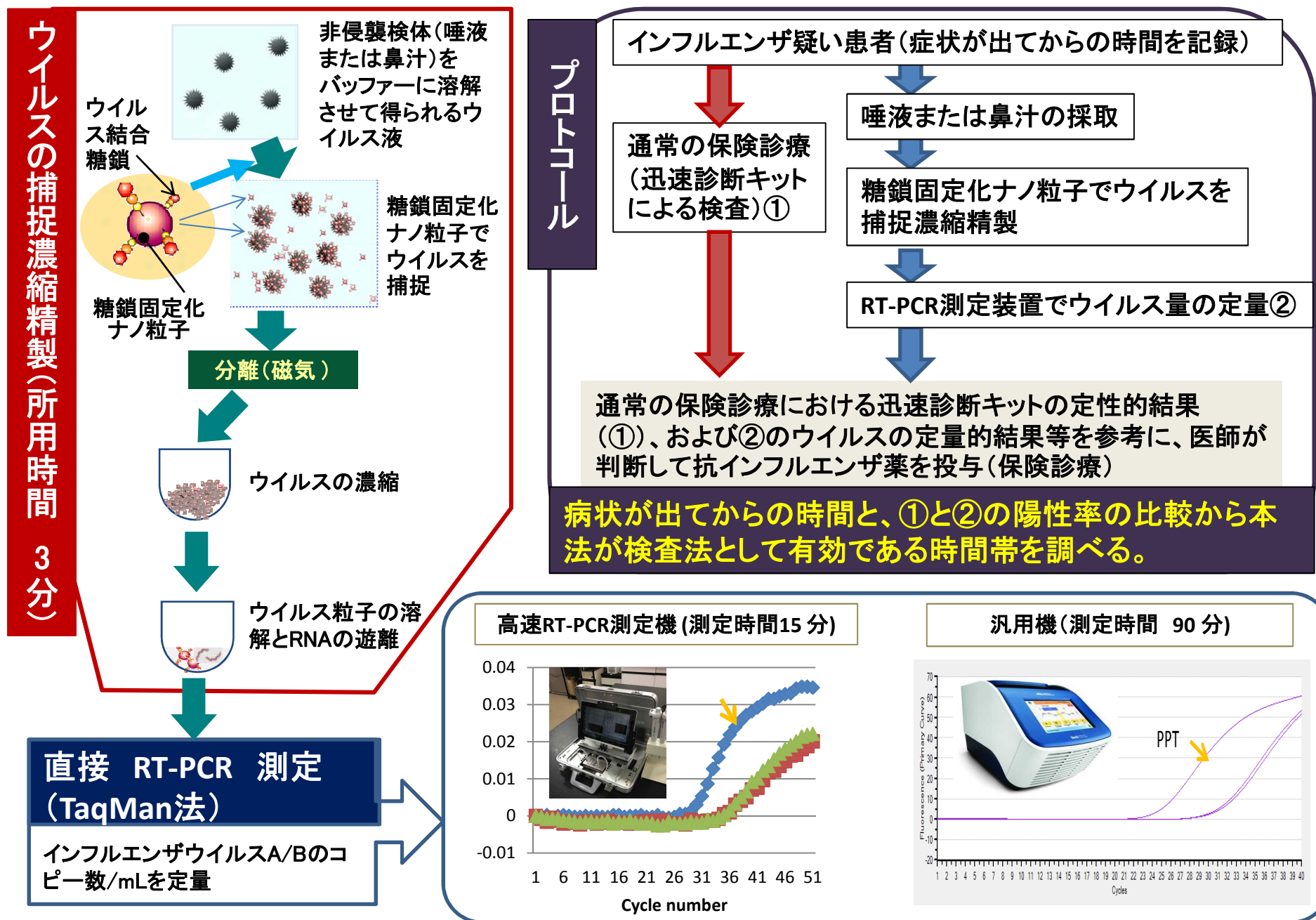
（効果）

インフルエンザウイルスの場合には、*in vitro* 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。

（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



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～継続中
 - ・ 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た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: 2017～2020
 - ・ 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: 従事する医師が共通の問診票に基づいて、症状が出てからの時間を記録して本検査を実施し、本法が迅速診断キットよりも有効な発症後の時間帯を決定する。また患者に不快感・苦痛を与えない検査法としての技術優位性を明らかにする。
 - 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にする。

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
- ・ 試験デザイン予定: 2群、A型200例、B型200例、相関性試験、感度試験(先進医療の結果に基づき、PMDAと相談の上決定)

メーカー

- 体外診断薬のキット化
- QC/QM
- 大量生産体制

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)

体外診断薬の薬事申請

【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. 予定協力医療機関

- ・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と思われる。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。先行研究では、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ている。

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の診断と患者への投薬等適切な治療を迅速に行うことが出来ることが期待される。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機会が減ると思われる。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ことも示唆される。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であろう。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と思われる。

**【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、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、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、本法の有効性や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的リアルタイム RT-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（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、未測定の前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ー）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、村上こどもクリニック内でウイルスの捕捉濃縮精製を行った。そして、引き続き同クリニック内で 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 RT-PCR を TaqMan 法(プローブ法)で行った。さらに、鹿児島大学大学院理工学研究科隅田研究室において、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(インターカレーター法)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（(下図のプロトコールも参照）。

- (1) 各患者に対して、発熱や関節の痛み、咳などインフルエンザ症状が出てからの時間を記録し（診察する医師は、以下の問診票を使用する）、通常の保険診療を行う。この際、医師の判断と患者の同意に基づき、保険収載されている迅速診断キット(タウンズ社製のイムノエース Flu、またはデンカ生研社製のクイックナビ Flu)を用いて、患者検体中のウイルスをイムノクロマト法で調べる。同時に、本先進医療による検査を以下のように行う。即ち、患者の唾液（唾液が採取できない患者の場合は、鼻汁）を採取し、糖鎖固定化ナノ粒子によりウイルスの捕捉濃縮精製を行って、RT-PCR で定量的検査を行う。イムノクロマト法が陰性の場合、患者の臨床症状・理学所見と本先進医療の結果（ウイルスのコピー数）を総合的に判断し、医師が必要と考えた場合、抗ウイルス薬を保険診療として投与する。なお、通常の迅速キットによる検査で陽性と判別された場合は、上記のように採取した検体は、先進医療で

はなく、患者から料金検査料を徴収せずに、別途高感度検査法でウイルス遺伝子を定量して、比較データとする。また、先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を 30 検体無作為に選別し、別途鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて、ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から W/30 を求め、本法の陰性適中率とする。

インフルエンザ疑い患者への問診票

問診の日時 201 年 月 日 時刻 :

患者名 _____

担当医署名 _____

日時か何時間前かをご記入ください。

症状	日時	??時間前
37.5℃以上の発熱 (測定値)	日 時 (°C)	
咽頭痛	日 時	
咳	日 時	
鼻汁	日 時	
倦怠感	日 時	
関節痛	日 時	

今回新たに出現した症状について記載してください

(2) 研究に登録された患者の検体（唾液、唾液が取れない場合は鼻汁）から、SMGNP による濃縮と定量的 RT-PCR 法によって A 型 10000 コピー/mL 以上または B 型 5000 コピー/mL 以上が認められる検体数を X とする。同じ患者を保険診療で認められている通常のイムノクロマト法での検査結果のうち陽性と判断された検体数を Y とする。そして、Y/X、X、Y を時間毎に比較する。即ち、Y/X を各時間に対してプロットして、Y/X の時間変動を調べる。また、X と Y を比較し、その差が統計学的に有意な差がある時間帯を調べる。これらのデータを総合的に統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯を決定することを主たる評価項目とする。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定した。

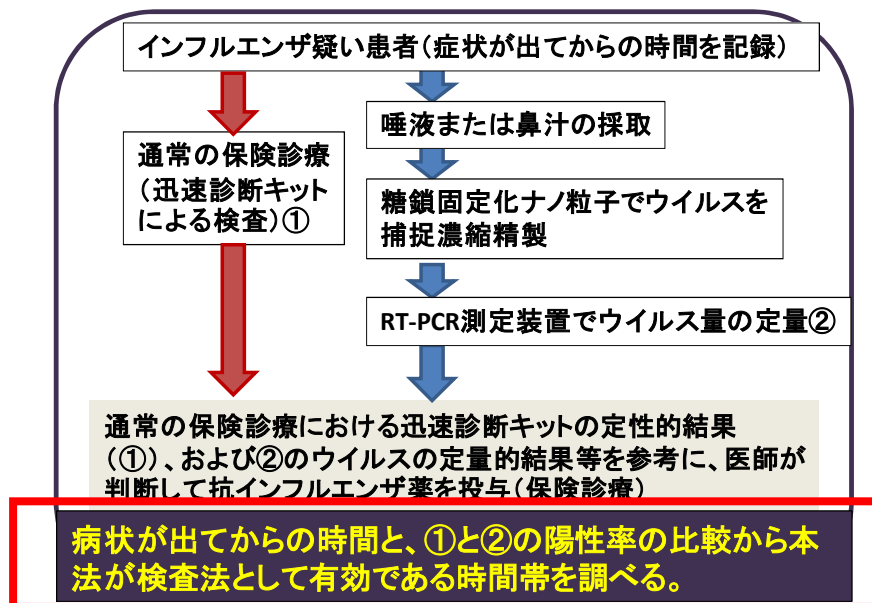
また、医師と患者に以下の項目でアンケートを行い、本先進医療における検査法の許容優位性も明らかにし、PMDA への認可申請時のデータとする。

・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 29 年 9 月 1 日～平成 32 年 8 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、的確な治療がなされている。本検査法は、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、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯を決定することを主たる評価項目としている。そのため、発症後の時間毎のデータを評価するため必要があるため検体数は多く必要であると考えており、300 例を予定症例としている。なお、3 年以内に PMDA の認可申請を計画しているので、試験期間は 3 年（流行の 3 シーズン）としている。なお、臨床性能試験は、株式会社スディックスバイオテックと同社が糖鎖固定化磁性金ナノ粒子と磁性マイクロ粒子の製造を外注する株式会社ヒルトップが行い、承認申請作業は、CRO（選定中）が行う予定である。臨床性能試験の結果をまとめ、唾液(または鼻汁)という非侵襲性の検体を使用し、また早期にインフルエンザの検査が可能な、イムノクロマト法の製品よりも優れた効能を持つ製品として PMDA へ認可申請する。

**【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

各患者に対して、発熱や関節の痛み、咳などインフルエンザ症状が出てからの時間を記録する(診察する医師は、下記の間診票を使用する)。通常の保険診療を行う。この際、医師の判断と患者の同意に基づき、保険収載されている迅速診断キット(タウンズ社製のイムノエース Flu、またはデンカ生研社製のクイックナビ Flu)を用いて、患者検体中のウイルスをイムノクロマト法で調べる。同時に、先進医療として以下をおこなう。患者の呼吸器検体(唾液または鼻汁)を採取する。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。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測定する。ウイルス遺伝子が検出されれば、定量されたウイルス量として、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る。医師は、イムノクロマト法が陰性の場合、患者の臨床症状・理学所見に加えて、先進医療の情報を補助的に用い、必要に応じて抗インフルエンザ薬による治療を行う(保険診療)。なお、通常の迅速診断キットによる検査で陽性と判別された場合は、上記のように採取した検体は、先進医療ではなく、患者から料金検査料を徴収することなく、高感度検査法でウイルス遺伝子を定量して、比較データとする。また、先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を30検体無作為に選別し、別途鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて、ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から W/30 を求め、本法の陰性適中率とする。

インフルエンザ疑い患者への問診票

問診の日時 201 年 月 日 時刻 :

患者名

担当医署名 _____

日時か何時間前かをご記入ください。

症状	日時	??時間前
37.5℃以上の発熱 (測定値)	日 時 (°C)	
咽頭痛	日 時	
咳	日 時	
鼻汁	日 時	
倦怠感	日 時	
関節痛	日 時	

今回新たに出現した症状について記載してください

【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	☒ 要（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（ ）・ ☒ 不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 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・ ☒ 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）	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ 要（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・ ☒ 不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 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（ ）・ ☒ 不要
病床数	要（ ）床以上・ ☒ 不要
看護配置	要（ 対 1 看護以上）・ ☒ 不要
当直体制	要（ ）・ ☒ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・ ☒ 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☒ 不要
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・ ☒ 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・ ☒ 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）・ 不要
その他（上記以外の要件）	なし

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

- 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。