

第58回先進医療会議(平成29年11月2日)における先進医療Aの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他 (事務的対応等)
331	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	インフルエンザ疑い	鹿児島大学病院	5千7百円 (施設負担が3千5百円、 企業負担が2百円であり、 患者負担は2千円)	1万3千円	5千円	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
  - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
  - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

## 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	<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

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	<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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>

## 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）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。</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クロマト法である迅速診断キットを用いても検査する。</p> <p>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。</p>

## 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。

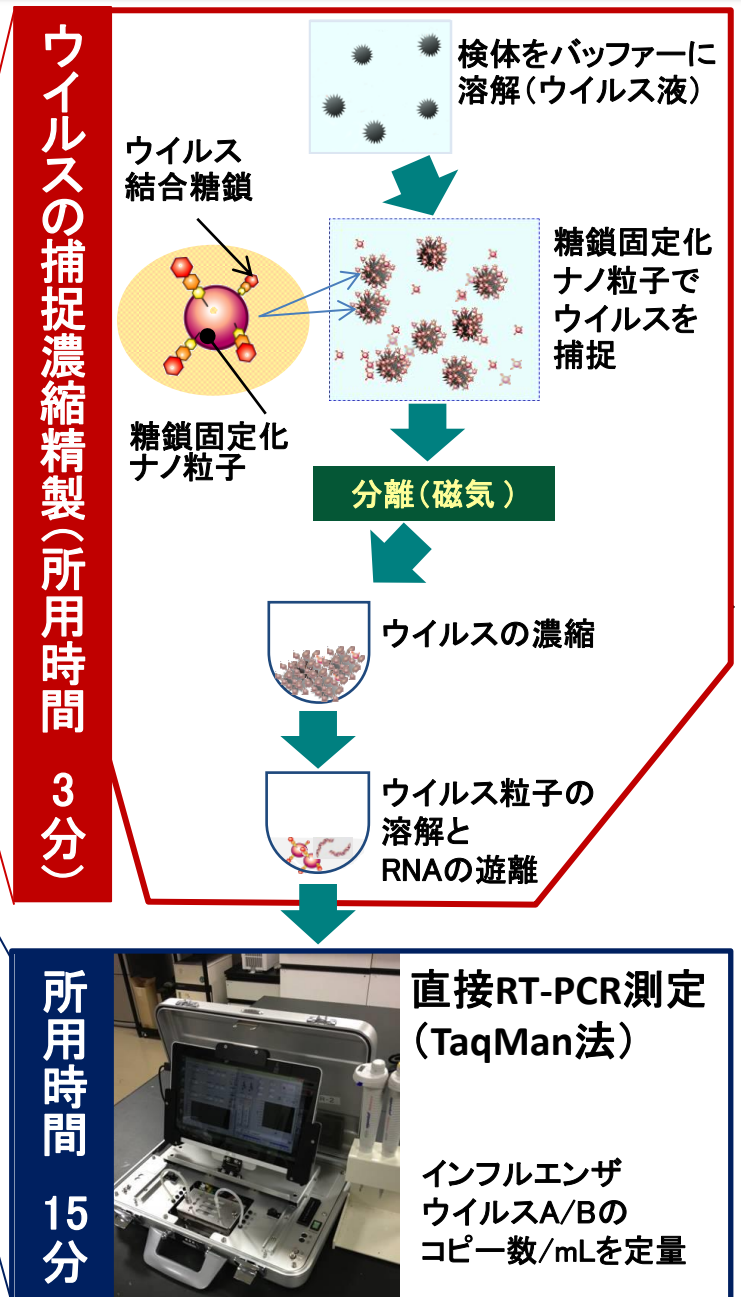
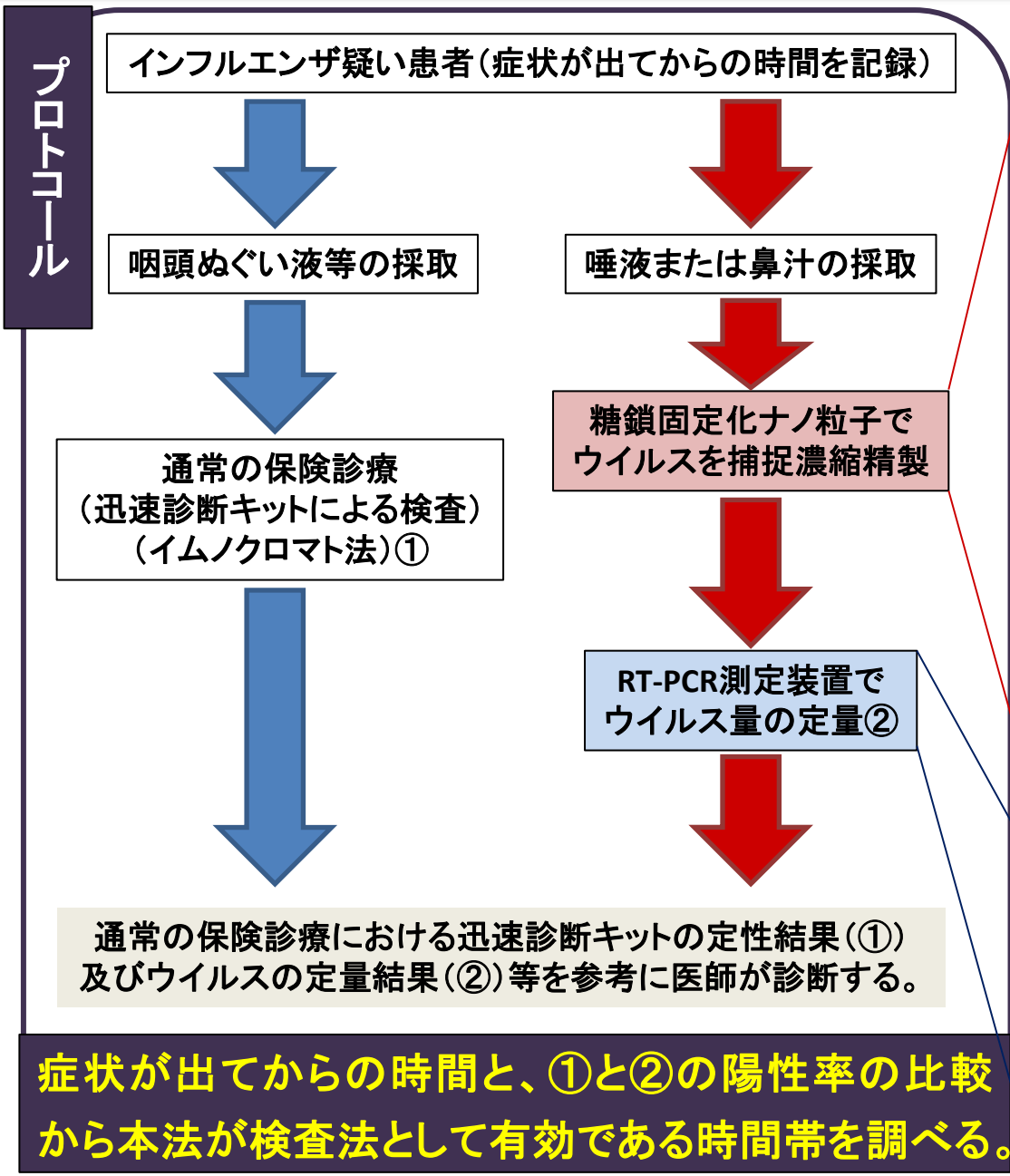
また、医師と患者に本検査法の優位性に関するアンケートを行い、PMDA への認可申請時のデータとする。

(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、申請医療機関から提出された治療例では、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。



# 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:2018~2020
  - ・ 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。
  - ② 副次:医師と患者にアンケートを行い、本検査法の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(先進医療の結果に基づき、PMDAと相談の上決定)

対外診断薬の薬事申請

## メーカー

- 体外診断薬のキット化
- 品質管理体制(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)