

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：次世代シーケンサーを用いた流死産絨毛・胎児組織染色体検査

適応症：自然流産（2 回目以降）、死産

内容：

(先進性)

日本を含めた先進国では高齢妊娠・出産の割合が増加傾向にあり、流死産の主因である染色体異数性の頻度は、母体年齢とともに上昇する。流死産の原因を特定することは、次回妊娠の治療に寄与する（例えば染色体数正常で流死産が発生していれば、母体要因によるものが疑われるので、母体要因を徹底的に検索する、など）。よって、染色体異数性検査は有効な方法と考えられる。染色体異数性検査には、細胞培養が必要である染色体 G-banding 法が本邦では令和 4 年度より保険収載がなされたところである。一方で、染色体 G-banding 法は、培養法であるため、無菌的に流死産物を子宮内から採取する手術が必要であり、自然排出例、また、凍結保存例では実施できない。これを克服しうる NGS による染色体異数性検査が可能になり、本分析法の有効性が示されれば、流死産の真の原因を知りうる可能性が上昇し、次回妊娠に向けた適切な治療方針を決定するために意義がある。

(概要)

1) 対象

- ・過去に 1 回以上の流産歴があり、今回妊娠で臨床的に流産と診断された患者。子宮内に流産胎児、絨毛が残存している場合、または、体外に排出されたが流産胎児・絨毛を回収できた場合。
- ・今回妊娠で臨床的に死産と診断された患者。子宮内に死産胎児、絨毛が残存している場合、または、体外に排出されたが死産胎児・絨毛を回収できた場合。

2) 胎児（胎芽）・絨毛の採取

採取方法は下記の a)あるいは b)の手順にて行う。

a) 流死産物が体内に存在する場合

体内にある流死産物（胎児（胎芽）・絨毛）を子宮内容除去術（流産手術）、分娩誘発術または帝王切開術により採取し、絨毛組織または胎児組織・胎児成分のみを分離する。

b) 流死産物が体外に排出された場合

体外へ排出された流死産物（胎児（胎芽）・絨毛）の組織から、絨毛組織・胎児成分のみを分離する。

分離した絨毛・胎児組織の一部を解析施設に移送し、NGS 法にて解析する。

3) 検査・解析

分離した絨毛・胎児組織の一部を解析施設であるタカラバイオ株式会社の衛生検査所に移送し、核酸抽出を行う。抽出核酸から Embgenix™ PGT-A Kit を用いて全ゲノム増幅、DNA ライブラリーの調製後、次世代シーケンサー（MiSeq System）を用いて塩基配列を決定する。得られた塩基配列データから Embgenix™ Analysis Software を用いて染色体の数的異常、不均衡型構造異常を検出する。

尚、分離した絨毛・胎児組織の一部を染色体 G-banding 法にも提出し、結果を比較する。

#### 4) 検査結果の判定と報告

(1)常染色体、性染色体のコピー数に有意の増加、減少が検出されないものを染色体正常核型と判定する。

(2)解析結果を研究実施施設にて患者に説明する。染色体構造異常（転座など）が判明した場合は、患者及びそのパートナーの染色体検査（G-banding法）を予定するが、その際には遺伝専門医などによる遺伝カウンセリングを実施する。

##### （効果）

1)「染色体 G-banding 法」と同様に、結果を分析することにより、次回妊娠のため検査を追加したり治療方針を確定したりすることが可能となる。

・染色体異常核型（異数性）が判明した場合：当該流死産の原因は胎児（胎芽）の染色体異常であり、これ以上の流死産原因検索は不要。生殖補助医療での妊娠治療を希望する場合、着床前胚染色体異数性検査（preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A）を考慮する。

・染色体構造異常（転座など）が判明した場合：患者及びそのパートナーの染色体検査（G-Banding 法）を行う。患者及びそのパートナーのいずれかに染色体構造異常が判明した場合、希望すれば着床前胚染色体構造異常検査（preimplantation genetic testing for structural rearrangement, PGT-SR）を考慮する。

・染色体正常核型の場合：原因として母体要因が存在する可能性があるため、不育症原因検索スクリーニング検査を行う。既に、同検査を実施され、検査結果に基づいて治療を行なうも流死産した場合は、今回の治療内容が適切であったか再評価を行う。必要に応じて治療のステップアップをはかる。

2)「染色体 G-banding 法」では解析できない細菌の混入や壊死を起こした流死産絨毛組織（自然排出例など）、凍結した流死産絨毛組織に対しても染色体検査を可能とすることで、1)の効能・効果がもたらされる症例の範囲が拡大する。

##### （先進医療にかかる費用）

1)流死産物が自然排出・分娩となる症例において、

①自然流産となった場合、

本技術に係る総費用は合計 122,160 円（研究費で支払う 32,450 円含む）である。先進医療にかかる費用（NGS 法）84,200 円(研究のために実施する G-banding 法は研究費で支払うため患者負担は発生せず、先進医療の費用には計上しない)、保険外併用療養分 3,860 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 1,650 円である。よって患者負担額は 85,850 円である。

②死産となった場合、

本技術に係る総費用は合計 236,100 円（研究費で支払う 32,450 円含む）である。先進医療にかかる費用（NGS 法）84,200 円(研究のために実施する G-banding 法は研究費で支払うため患者負担は発生せず、先進医療の費用には計上しない)、保険外併用療養分 83,620 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 35,830 円である。よって患者負担額は 120,030 円である。

2)流産手術となる症例において、

①G-Banding 法（保険診療）について患者が希望する場合

本技術に係る総費用は合計 243,040 円（研究費で支払う 84,200 円含む）である。先進医療にか

かる費用（NGS 法）84,200 円は研究費で支払うため患者負担は発生しない。保険外併用療養分 111,190 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 47,650 円である。よって患者負担額は 47,650 円である。

②G-Banding 法（保険診療）は希望せず、NGS（先進医療）を希望する場合  
本技術に係る総費用は合計 245,990 円（研究費で支払う 32,450 円含む）である。先進医療にかかる費用（NGS 法）84,200 円(研究のために実施する G-banding 法は研究費で支払うため患者負担は発生せず、先進医療の費用には計上しない)、保険外併用療養分 90,540 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 38,800 円である。よって患者負担額は 123,000 円である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

次世代シーケンサーを用いた流死産絨毛・胎児組織染色体検査

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
Embgenix™ Analysis Software	タカラバイオ株式会社 滋賀県草津市野路東七丁目4番38号 077-565-6920	-	-	-	未承認

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
該当なし					

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
該当なし					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
該当なし	

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

医療機関は、流死産胎児（胎芽）・絨毛を、待機療法での自然排出、あるいは子宮内容除去術（流産手術）により可能な限り無菌的に採取する。医療機関は、検体保存用の細胞保存液（Sample Protector for RNA/DNA）を事前にタカラバイオ株式会社から購入し、採取した流死産胎児（胎芽）・絨毛の一部を、同保存液を入れたチューブに保存する。あるいは採取した流死産胎児（胎芽）・絨毛の一部を、瞬間凍結後にチューブに保存する。保存液で組織を保存した場合には冷蔵で、瞬間凍結で保存した場合には冷蔵でタカラバイオ株式会社の衛生検査所（名称：タカラバイオメディカルセンター）に移送する。タカラバイオメディカルセンターにて流死産絨毛組織・胎児組織から核酸抽出を行う。当該衛生検査所にて抽出核酸から全ゲノム増幅、DNA ライブラリーの調製後、次世代シーケンサーを用いて塩基配列を決定する。得られた塩基配列データから Embgenix™ Analysis Software を用いて染色体数的異常・検出可能な構造異常の判定を行う。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

## 2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認