

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 村田 満 先生

先進技術としての適格性

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	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> 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。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 コメント参照 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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 問 題 等）	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> 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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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と比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 コメント参照 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="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：本技術は不育症の個々の症例における原因究明の一助となり、検査結果に基づいた対策を講じ得る可能性があることから、臨床的に有用な技術と考えられる。既に保険適用されている染色体G-bandingでは解析できない状況でも解析が可能となる可能性があるため、有効性について「従来技術を用いるよりもやや有効」としたが、従来技術との比較については今回の研究の中で検討されるものであり、現時点では直接的評価は不能である。同様に効率性についても、現在保険導入されているG-banding法と比較して同等と思われるが、解析範囲が広がるとの期待から「やや効率的」とした。検査の倫理的側面については十分な事前説明と同意により問題回避が可能である。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 佐藤 典宏 先生

先進医療名：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医）・不要
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（3） <input checked="" type="checkbox"/> 以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤の日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医が1名以上配置されていること。
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）	<input checked="" type="checkbox"/> （看護師）・不要
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）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：急変時に入院を含めた対応を可能とするための、医療機関との連携。染色体検査結果で特殊な核型が検出された際の臨床遺伝専門医への紹介。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：自施設内倫理委員会を設置していることが望ましいが、他施設で外部からの倫理審査を受託している施設の倫理委員会に委託することができる。
医療安全管理委員会の設置	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
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="checkbox"/>
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）	必要に応じて、自施設または連携施設において遺伝カウンセリングが実施できる体制が必要。
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 checked="" type="checkbox"/>

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：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

令和 4 年 10 月 24 日

所属・氏名：先端ゲノム医療学研究講座
瀧内剛

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 実施届出書について

流死産手術が行われ術直後に検査を実施できる場合は、今回の「既の実績のある症例」15 例において、NGS と G-banding の一致率が高い結果になっております。また、過去に「染色体 G-Banding 法による流産絨毛染色体分析」が先進医療に申請された際のデータでも、G-Banding 自体の成功率が 90%以上と報告されています。

今回申請された研究の有効性評価の際には、「流死産手術・術直後検査以外」の症例を多く含めることで、その有効性をより明確にすることが可能かと考えますが、予定する全症例数 36 でそれが可能なのでしょうか？ご説明願います。

【回答】

ご指摘有難うございます。

ご引用のデータにつきましては、G-band 法が先進医療会議で審議された際の資料であると推察いたしますが（第 97 回先進医療会議、別紙 2）、培養結果が「46, XX」であった場合も含めると、培養成功率が 9 割という既報があることは承知しております。

一方で、適切な手技で検体を回収した場合においても、流死産検体に母体組織が混入する場合があります。染色体異常核型が検出された場合は胎児因子、染色体正常核型が検出された場合は母体因子、が流死産の原因と推定されますが、正常核型が検出された症例のうち、結果が「46, XX」の場合は、母体組織の混入による MCC (Maternal Cell Contamination) 発生を否定できず、流産の原因が胎児因子ではないと判断することが困難であるため、自験例及び本研究における結果の解釈としては「流産原因が推定できない」に含めました。故に、実施届出書 P13 に書かれております表の「検出」割合については、染色体検査の結果が検出できた割合、ではなく、（母体組織の混入を否定できない症例は除いた上で）流産原因が胎児因子又は母体因子にある、と推定が可能であった症例の割合を「検出」割合として Outcome に設定しているため、既報よりやや低い値となっていると考察しております。

* なお、結果が「46, XX」であった症例も含めた検出率を計算いたしますと、自験例においても 88%となります。

また、「流死産手術・術直後検査以外」の症例を多く含めることで、より有効性が示

しやすくなる、というのはご指摘の通りですが、本研究に有利な集団を意図的に作成するのではなく、実臨床の症例比率に即した集団で有効性を評価すべきと考え、予定症例数の算出を試みました。算出に際し、本研究の対象集団における「流死産手術・術直後検査」の症例と「流死産手術・術直後検査以外」の症例の比率が必要ですが、既報にないため自験例から 2:1 と仮定しました。この条件の下で、本研究の対象集団全体における流死産原因検出割合は、「7-2. 予定の試験期間及び症例数」の「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」に記載してありますとおり、下表のように推計されます（後の症例数計算のため、G-banding のみで検出される割合を便宜的に 1%と設定した）。正確 McNemar 検定により検出割合の群間比較を行うことを考えると、片側有意水準 5%、検出力 80%のもとで、必要症例数は 36 例と計算されます。

この症例数は 2:1 の仮定のもとに計算しておりますが、NGS 法が G-Banding 法と比較して「流死産手術・術直後検査以外」の症例に対しても有用であることが推測されるため、本研究に参加を希望される患者の中で、「流死産手術・術直後検査以外」の症例数が相対的に増加することは予想されます。そのため、36 症例でも可能と考えております。

POC-NGS	G-banding	
	検出	非検出
検出	61%	21%
非検出	1%	17%

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：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

令和 4 年 月 日

所属・氏名：大阪大学大学院医学系研究科 先端ゲノム医療学研究講座
瀧内 剛

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 対象者および症例数について

「先進医療実施届出書」の 9 ページ「被験者の適格基準及び選定方法」のところでは、臨床的に流産と診断された患者で「子宮内に流産胎児・絨毛が残存している場合」と「体外に排出された場合」の 2 通りがあり、さらに臨床的に死産と診断された患者で上記 2 通りの場合が記載されています。これらの例につき、届出書 13 ページにあるように、両者で 36 例と理解しました。

一方、届出書の 9 ページの【選定方針】では「胎児が自然排出した症例」についても「本先進医療では適応となる」と記載されていますが、これは上記の 36 例に含まれるのでしょうか。同様に、「研究実施計画書」の 5 ページの「5.2 対象」のところには 2 つの表が記載されており、前者は合計(約)40 症例と記載されていますが、届出書に記載されている症例数 36 例と異なりますので、ご説明願います。

ご指摘いただき、ありがとうございます。

【回答】

前段に関しまして、届出書 P9【選定方針】に記載しております「胎児（胎芽）が自然排出した症例」については、排出物自体を患者や医療機関側が保存できている場合については、同項〈適格基準〉に記載しております「体外に排出されたが死産胎児・絨毛を回収できた場合」に相当しますので、36 例に含むことを想定しています。故にご理解いただいている通りかと存じます。

後段のご指摘に関しましては、統計学的には必要症例数は 36 例と見積もっております。一方で、研究への参加に同意されていても、偶発的に流死産物が自然排出され、検体が回収できない症例も発生しうることから、参加者については 36 例より少々多く見積もりまして、研究計画書においては「本研究への参加者は合計 40 症例を予定する。」と書かせていただきました。研究計画書及び実施届出書においても、その旨の記載を追記・修正させていただきます。

2. モニタリングについて

「届出書」の 14 ページにはモニタリングの方法について詳しい記載がありますが、「研究実施計画書」の 12 ページには、モニタリングは「該当しないため記載省略」とあります。

モニタリング実施の有無や方法につき、統一した記載としてください。

【回答】

ご指摘のように、記載が一致しておらず申し訳ございません。研究実施計画書に記載されておりますように、本研究は患者に対して通常医療を超える侵襲はなく、モニタリングは不要として倫理審査委員会で承認を得ておりますので、実施届出書を修正させていただきます。

3. データセンターについて

「届出書」の 15～16 ページには「データセンター」の記載があり、データの保管も行います。一方で「届出書」「研究実施計画書」には、どこがデータセンター機能を持つのか記載がありません。データセンター機能を含め、データ管理の責任機関につきご提示ください。また、必要に応じて、「届出書」「研究実施計画書」への記載をお願いいたします。

【回答】

データセンター機能は当院（大阪大学医学部附属病院）が担い、協力医療機関の症例も含めて、データ管理の責任機関も当院となります。実施届出書及び研究実施計画書に追記を行いました。

4. 薬事承認申請における本先進医療の位置づけ

提示されたロードマップには薬事承認申請が最終ゴールとして記載されています。タカラバイオ社がソフトウェアをプログラム医療機器として申請するものと理解しますが、本先進医療の結果を臨床性能試験として、申請時に使用するのでしょうか。ロードマップには本先進医療の下に別に「臨床性能試験、分析性能試験」の記載があり、「試験計画をPMDA と相談予定」との記載もあります。本先進医療の成果は薬事承認申請にどのように活用されるか、ご説明ください。また、活用される場合は、本先進医療の評価項目や症例数がPMDAの合意を得られる見込みがあるか否かもご教示ください。

【回答】

タカラバイオ社が流死産物の塩基配列より染色体の異数性を検出するプログラム医療機器として申請予定です。申請にあたっては、臨床性能試験、分析性能試験の一部として当該先進医療で得るデータを使用予定です。

現時点の進捗を反映し、ロードマップを修正させていただきました。具体的には既存の検査方法である G-Banding 法との比較試験を行い、解析実施可能症例数（ロードマップの臨床性能：主要項目及び副次項目②）、既知流死産原因の推定結果の一致率（ロ

ードマップの分析性能：副次項目①) を評価します。

現在までに SaMD 総合相談において本検査の概要を説明しプログラム医療機器としての該当性を確認しました。今後、タカラバイオ社が承認申請をするためのパッケージについて PMDA と相談を進めます。

以上

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
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>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できるために意義がある。</p> <p>(概要)</p> <p>1) 対象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 <p>2) 胎児（胎芽）・絨毛の採取</p> <p>採取方法は下記の a)あるいは b)の手順にて行う。</p> <p>a) 流死産物が体内に存在する場合</p> <p>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。</p> <p>b) 流死産物が体外に排出された場合</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 検査・解析</p> <p>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</p>

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 122,690 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 4,230 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 1,810 円である。よって患者負担額は 86,010 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 239,310 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 85,860 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 36,800 円である。よって患者負担額は

121,000 円である。

2)流産手術となる症例において、

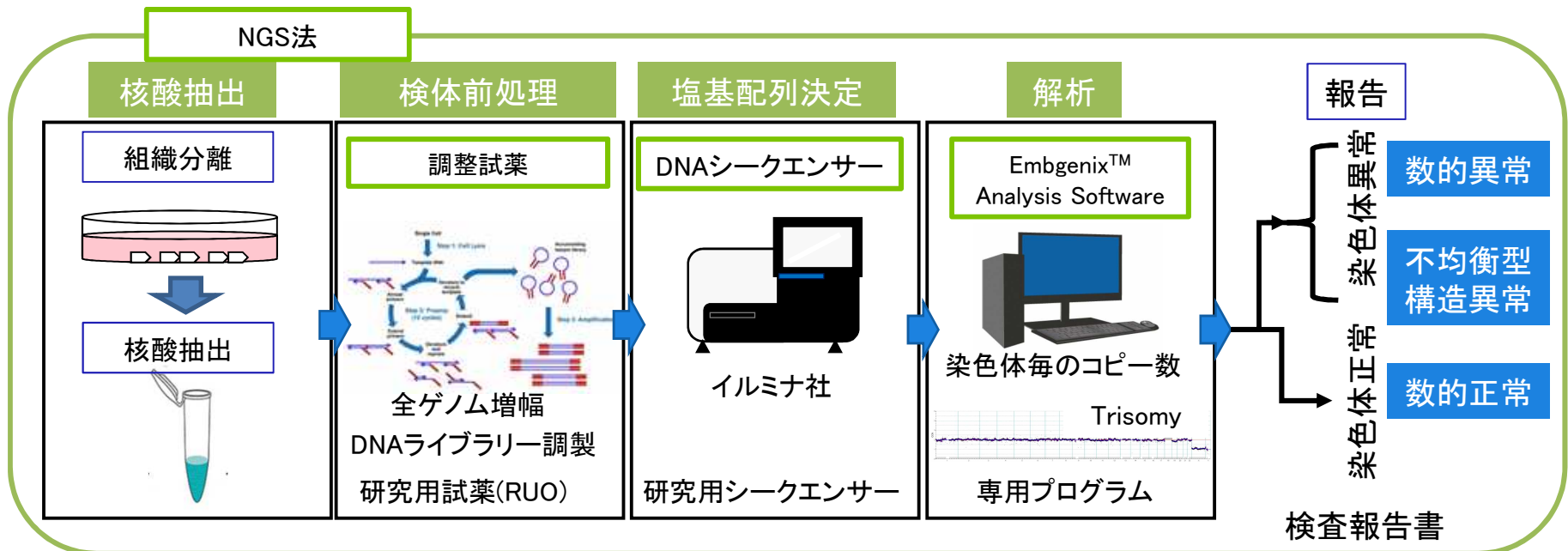
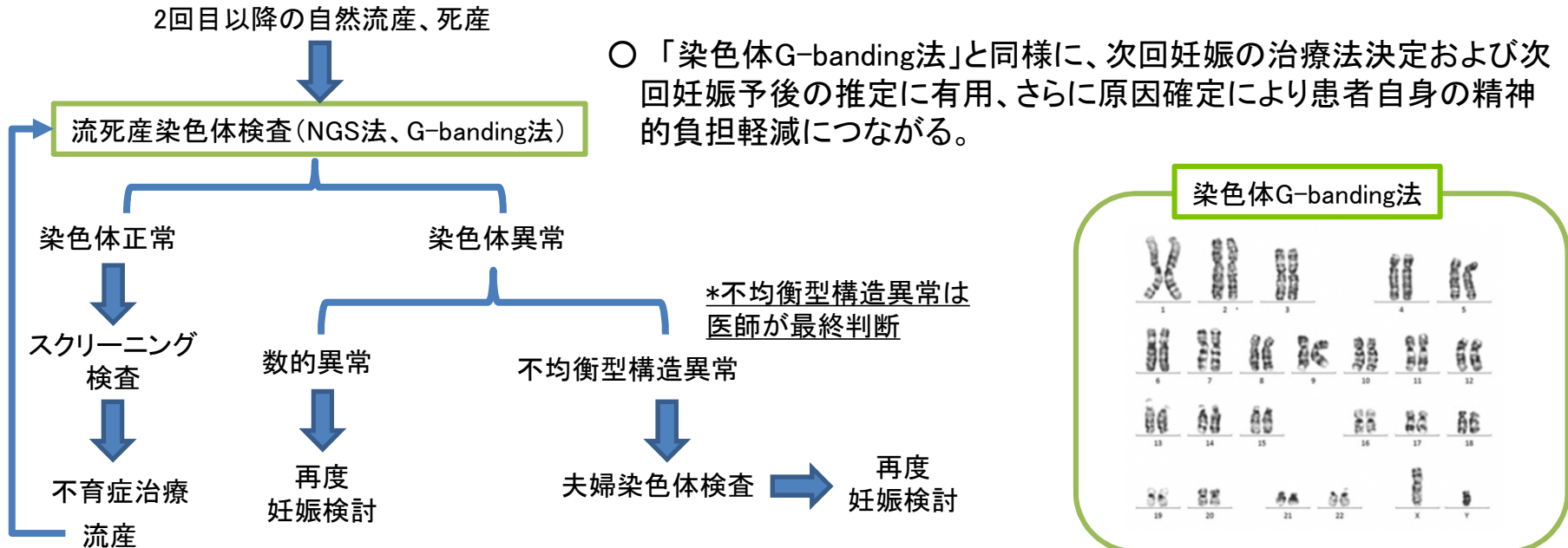
①G-Banding 法（保険診療）について患者が希望する場合

本技術に係る総費用は合計 244,810 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 112,430 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 48,180 円である。よって患者負担額は 48,180 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 247,760 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 91,780 円、保険外併用療養分に係る一部負担金 39,330 円である。よって患者負担額は 123,530 円である。

先進医療技術名：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



薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術名：次世代シーケンサーを用いた流産絨毛・胎児組織染色体検査
試験薬または試験機器：Embgenix™ Analysis Software
先進医療での適応疾患：自然流産（2回目以降）、死産

先行研究

- G-Banding法に代わり、次世代シーケンサー(NGS)を用いた流産検体を用いた染色体検査法を用いた研究報告が複数ある。
- NGS法による染色体検査の検出率は、G-banding法のものと比較して非劣性が示されていることが報告されている。

Medicine. 2019;98:e18041.

Fertil Steril. 2019;112:e240.

Reprod Med Biol. 2020 ;20:71-75

- 本研究に先行する形でタカラバイオ社の検査系でも性能試験を実施し、NGS法の有効性を検討し、報告した(本多ら 2022)。

先進医療

- ・試験名：「次世代シーケンサーを用いた流産絨毛・胎児組織染色体検査の確立」
- ・試験デザイン：単群試験
- ・期間：先進医療告示後から2年0か月
- ・被験者数：40例
- ・主要評価項目：流産原因の推定割合（全検体提出症例を対象に、NGS法およびG-banding法により流産の原因が推定された割合を推定し比較する）
- ・副次評価項目：①解析実施症例における流産原因の推定割合（解析実施症例における、各検査法により流産の原因が推定された割合を比較する）、②実際に検査を実施・解析できた割合（全検体提出症例を対象に、各検査法により実際に検査を実施・解析できた割合を検出する）

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：

- ・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
- ・今回妊娠で臨床的に死産と診断された患者
- ・同意取得時に成人である者

除外基準：

- ・臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した者

予想される有害事象：特になし

臨床性能試験、分析性能試験

- G-Banding法との比較
 - 解析実施可能症例数の評価（臨床性能）
 - 既知流産原因の推定結果の一致率の評価（分析性能）
- 取得データを用いたソフトウェアバリデーション 等

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

生殖医学会ガイドライン記載：（有）ACOG：死産の場合条件付き推奨

進行中の臨床研究（無）

【別添 1】「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」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・医療法人 後藤レディースクリニック

【別添2】「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」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：自然流産（2回目以降）、死産

効能・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。効能・効果の詳細は 1)-1 に記載する。

後述する「6. 治療計画 1) 胎児（胎芽）・絨毛の採取 a) 流死産物が体内に存在する場合」に該当する症例では、既に保険収載されている「染色体 G-banding 法」でも適応となるが、そのためには①手術が必要であり、また、②流死産後に体内で長期間経過していると絨毛組織が壊死し培養できない可能性も危惧される。2) で記載されているとおり、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では、①手術が必須ではなく自然排出例も検査可能であり、②培養不可能な状態の細胞でも検査可能であるため、代替となる可能性がある。

2) 「染色体 G-banding 法」では解析できない症例（細菌の混入や壊死を起こした流死産絨毛組織【自然排出例含む】や、流死産物の回収時には染色体検査を実施するか決断できず凍結保存した流死産絨毛組織）に対しても染色体検査が可能となり、1) の効能・効果がもたらされる症例の範囲が拡大する。

具体的には、

1)-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できる。

・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）が疑われた場合：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（子宮形態検査（3D 超音波検査、子宮卵管造影、子宮鏡検査）、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体 IgG、IgM、抗 β 2GPI 抗体、ループスアンチコアグラント）、患者及びそのパートナーの染色体検査、甲状腺機能検査、糖尿病検査、血液凝固系検査（第 XII 因子凝固活性、プロテイン C 抗原量・活性、プロテイン S 抗原量・活性）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。

**【別添3】「次世代シーケンサーを用いた流産絨毛・胎児組織染色体検査」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

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準に該当しない患者を登録適格例とする。

<適格基準>

- ・過去に1回以上の自然流産歴があり、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（妊娠12週以降の胎児死亡）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。
- ・同意取得時に成人である者（未成年者は本研究の対象者から除外される。しかし、婚姻した未成年は成年とみなされるため、本研究の対象とする。）
- ・研究参加に関して文書による同意が得られた者

<除外基準>

- ・その他、研究責任者・研究分担者が不適と認めた者

【選定方針】

胎児（胎芽）が自然排出した症例などの、培養不成功となる可能性が高いと判断され、通常診療では染色体G-banding法による染色体異数性検査の適応にはならない症例に対しても、本先進医療では適応とする。

**【別添 4】「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」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

主要評価項目

1) 流死産原因の推定割合

全検体提出症例を対象に、NGS 法および G-banding 法により流死産の原因が推定された割合*を計測し、片側有意水準 5%の正確 McNemar 検定により比較する。

* 染色体異常核型が検出された場合は胎児因子、染色体正常核型が検出された場合は母体因子、が流死産の原因と推定される。ただし、正常染色体のうち 46, XX の場合は、母体組織の混入による MCC (Maternal Cell Contamination) 発生を否定できず、原因の推定が困難であるため、「推定できない」とした。また、解析不能例については、流死産原因が推定されなかったものとして解析に含めることとする。

副次評価項目

1) 解析実施症例における流死産原因の推定割合

NGS 法および G-banding 法ともに実際に検査を実施・解析できた症例を対象に、各検査法により流死産の原因が推定された割合を比較する。

2) 実際に検査を実施・解析できた割合

全検体提出症例を対象に、NGS 法および G-banding 法により実際に検査を実施・解析できた割合を算出する。

**【別添5】「次世代シーケンサーを用いた流産死産絨毛・胎児組織染色体検査」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： 予定試験期間： 研究期間は先進医療承認から2年0か月までとする。

予定症例数： 40 例

既の実績のある症例数： 15 症例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	習慣流産	(自) 2021年10月7日	流産の原因が判明	3回連続流産既往。4回目の妊娠でも妊娠8週流産と診断され、子宮内容除去術を実施。NGS法で47,XY,+21の結果を得た。同時に提出したG-banding法の結果も、47,XY,+21であった。
年齢 41 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2021年10月8日		
整理番号	習慣流産	(自) 2021年8月18日	流産の原因が判明	3回流産既往。妊娠8週で流産と診断され、子宮内容除去術を実施。NGS法でmos 48,XY,+13,+14/47,XY,+14であったが、G-bandでは47,XY,+14であり、mosaicを検出できなかった。
年齢 43 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2021年8月19日		
整理番号	流産	(自) 2021年12月20日	流産の原因が判明	流産手術数日後に流産の原因検索を希望したため、凍結保存検体をPOC-NGS検査に提出。47XX,+15と判明。一方、G-bandでは培養不成功のため、染色体異常を検出できなかった。
年齢 34 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2021年12月21日		

他 9 例

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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号	習慣流産	(自) 2022年1月4日	流産の原因が判明せず	流産と診断されて、子宮内容除去術を実施。G-band・NGSもいずれも46,XXであり、母体組織の混入が除外できない結果を得た。
年齢 41 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2022年1月5日		
整理番号	習慣流産	(自) 2022年2月10日	流産の原因が判明せず	流産と診断されて、自然排出にて絨毛を娩出。G-band・NGSもいずれも46,XXであり、母体組織の混入が除外できない結果を得た。
年齢 41 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女		(至) 2022年2月10日		
整理番号	習慣流産	(自)	流産	2回流産既往、流産と診断さ

年齢 32 歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	2022年 1月 19 日 (至) 2022年 1月 19 日	の 原 因 が 判 明 せず	れて、自然排出にて絨毛を娩出。G-band では検出されず。NGS は 46, XX であり、母体組織の混入が除外できない結果を得た。
--	---------------------------------------	-------------------------	---

他 0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究に必要な、解析症例数は 36 例と見積もっている。設定根拠は以下の通りである。

流死産手術が行われ術直後に検査を実施した場合、自験例においては NGS 法・G-banding 法とともに流死産原因が推定された症例が 9/10 例、ともに推定されなかった症例が 1/10 例であった。また、既報 (Tamura et al. 2020) によると、NGS 法・G-banding 法とともに流死産原因が推定された症例が 5/7 例、NGS 法のみで推定された症例が 2/7 例であった。他方、上記以外の集団においては、自験例 5 例において、NGS 法・G-banding 法とともに流死産原因が推定された症例が 1/5 例、NGS 法のみで検出された症例が 2/5 例、ともに検出されなかった症例が 2/5 例という結果が得られている。以上の成績から、流死産手術が行われ術直後に検査を実施した集団、およびそれ以外の集団 (手術を実施せず自然排出症例、手術は実施したが術直後に提出せず凍結保存した症例) における流死産原因検出割合は下表のように推計される。

流死産手術・術直後検査			流死産手術・術直後検査以外		
POC-NGS	G-banding		POC-NGS	G-banding	
	検出	非検出		検出	非検出
検出	82%	12%	検出	20%	40%
非検出	0%	6%	非検出	0%	40%

本研究の対象集団において、流死産手術が行われ術直後に検査を実施する症例とそれ以外の症例の比率は、自験例から 2:1 であると仮定する。この条件の下で、本研究の対象集団全体における流死産原因検出割合は下表のように推計される。(後の症例数計算のため、G-banding のみで検出される割合を便宜的に 1%と設定した。)

POC-NGS	G-banding	
	検出	非検出
検出	61%	21%
非検出	1%	17%

正確 McNemar 検定により検出割合の群間比較を行うことを考えると、上記の分割表の見積もりと、片側有意水準 5%、検出力 80%のもとで、必要症例数は 36 例と計算される。

一方で、研究への参加に同意を得ていても、偶発的に流死産物が自然排出され、検体が回収できない症例も発生しうること等から、本研究への参加は 40 症例を組み込む予定としている。

【別添6】「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」の 治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

研究方法

1) 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

・体内にある流産物（胎児（胎芽）・絨毛）を子宮内容除去術（流産手術）により無菌的に採取する。組織を生理食塩水に浸し、実体顕微鏡下で母体血液・脱落膜組織などを可及的に除去し絨毛組織・胎児成分のみを分離する。

・体内にある死産物（胎児・絨毛）を分娩誘発術、帝王切開術または子宮内容除去術により採取する。組織を生理食塩水に浸し、実体顕微鏡下で母体血液・脱落膜組織などを可及的に除去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

流死産物（胎児（胎芽）・絨毛）の組織を生理食塩水に浸し、実体顕微鏡下で母体血液・脱落膜組織などを可及的に除去し絨毛組織・胎児成分のみを分離する。

流死産物を、手術により採取するか、自然排出を待機するか判断は、従来通り患者の意思や臨床的な因子（出血リスクが高い場合は手術を選択される傾向にある）のみによって決定される。

分離した絨毛・胎児組織の一部を、「2-3. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法」の記載通り、解析施設に移送し、NGS法にて解析する。

尚、本研究は、染色体 G-banding 法との比較も目的の一つでもあるので、分離した絨毛・胎児組織の一部を令和4年4月から保険収載された染色体 G-banding 法にも提出する。

全症例に対して、NGS法、染色体 G-banding 法を実施する。

2) 検査結果の判定と報告

(1)採取された組織細胞の DNA を増幅し、NGS 法により染色体数的異常・検出可能な構造異常の判定を行う。また、G-banding 法でも染色体数的異常・検出可能な構造異常の判定を行う。解析においては、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。

(3)解析結果の報告：研究実施施設にて結果を患者に説明する。染色体構造異常（転座など）が疑われた場合は、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。

研究スケジュールと観察・検査項目

1) 同意取得

臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、「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 臨床研究についてのご説明」(以下、同意説明文書)に従い、本試験の選択基準・除外基準に照らし合わせて適格と判断される患者及びそのパートナーが本検査を希望した場合は、本試験への参加意思を確認し、参加を希望された場合は、研究対象者の文書同意を取得する。また、患者に開示する情報は染色体の数的異常と検出可能な染色体構造異常の有無のみとし、それ以外の情報に関しては偶発的に見つかったことも含めて患者本人のみならず、家族に対しても開示しないことを同意取得時に確認する。

2) 研究対象者の登録

(1) 症例の登録

研究対象者及びそのパートナーの同意を取得した後に、3) 研究対象者名簿に基づいて、登録症例として登録センターに症例の登録を行う。

(2) 検査結果の登録

当該施設で行った、流死産胎児絨毛に対する NGS 法/染色体 G-banding 法の解析結果、染色体構造異常(転座など)が判明した場合に実施する患者及びそのパートナーの染色体検査(G-Banding 法)の結果などを、4) 検体採取時から終了時までの実施手順及び観察・検査項目に基づいて、登録センターに「検査結果の登録」として行う。

3) 研究対象者名簿の作成

臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、文書による同意が得られた研究対象者すべてを対象として、「研究対象者名簿」に下記項目の記載をする。

【患者の背景情報】 施設内患者識別番号、夫満年齢、妻満年齢、患者及びそのパートナーの身長、患者及びそのパートナーの体重、不妊期間、不妊治療の有無、既往臨床妊娠回数、生児数、既往流産回数、既往妊娠歴の詳細、既往流産・死産時の染色体異常の有無とその詳細、不育症リスク(患者及びそのパートナーの染色体異常の有無、抗リン脂質抗体症候群の有無、子宮形態異常の有無、甲状腺機能異常の有無、血液凝固異常の有無)、重篤な合併症の有無、妊娠関連合併症の有無、喫煙歴

4) 検体採取時から終了時までの実施手順及び観察・検査項目

(1) 検体採取

臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、検体採取に関する下記項目について症例報告書に記載する。

【検体採取をした流死産症例の情報】 検体採取時の妊娠週数、胎嚢または胎児数、直近に測定された推定胎児体重、性別、先天異常の有無と詳細

【検体採取方法の情報】 検体採取年月日、検体採取方法(自然排出、流死産手術の有無)、検体の保存状況(排出後、保存までに要した時間)、

(2) 検体解析

本試験において採取するのは流死産絨毛または胎児組織とする。

遺伝子解析結果は下記手順に従い、データ分析が均一に行えるよう共有化し評価する。

① 流死産絨毛または胎児組織は、検体採取施設(大阪大学、後藤レディースクリニック)から解析施設(タカラバイオ株式会社内の衛生検査所)へ送付し、NGS 解析を行う。一部は、検体採

取施設から他の衛生検査所に染色体 G-banding 法のために送付する。

- ② 解析結果の判定評価は、6. 治療計画の 2) 検査結果の判定と報告に記載されているとおり実施する。

様式第9号

【別添7】「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」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：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医）・不要
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（3） <input checked="" type="checkbox"/> 以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤の日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医が1名以上配置されていること。
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)	<input checked="" type="checkbox"/> （看護師）・不要
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)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：急変時に入院を含めた対応を可能とするための、医療機関との連携。染色体検査結果で特殊な核型が検出された際の臨床遺伝専門医への紹介。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：自施設内倫理委員会を設置していることが望ましいが、他施設で外部からの倫理審査を受託している施設の倫理委員会に委託することができる。
医療安全管理委員会の設置	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
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="checkbox"/>

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）	必要に応じて、自施設または連携施設において遺伝カウンセリングが実施できる体制が必要。
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）	

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。