

第116回先進医療会議(令和4年11月10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※2	受付日	総評	その他 (事務的対応等)
				流産死産物が自然排出・分娩となる症例	死産となった場合(※3)	8万4千円					
351	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	自然流産(2回目以降)、死産	大阪大学医学部 附属病院	流産死産物が自然排出・分娩となる症例	自然流産となった場合(※3)	8万4千円	4千円	2千円	R4.9.27	適	別紙資料1
					死産となった場合(※3)	8万4千円	8万6千円	3万7千円			
				流産手術となる症例	G-Banding法(保険診療)について患者が希望する場合	8万4千円(研究費負担)	11万2千円	4万8千円			
					G-Banding法(保険診療)は希望せず、NGS(先進医療)を希望する場合(※3)	8万4千円	9万2千円	3万9千円			

※1 医療機関は患者に自己負担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。)

※3 併用する染色体検査G-Banding法(3万2千円)は、研究費負担

【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、その実施による人体への影響が極めて小さいもの(4に掲げるものを除く。)
- (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
 - (3) 未承認等の医療機器の使用又は医療機器の適応外使用を伴う医療技術であって、検査を目的とするもの

○ 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 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： 佐藤 典宏 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 type="checkbox"/> 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	<input 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 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 的 問 題 等）	<input 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。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input 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に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> 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	<input 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： 現在のG-Banding法では実施できない場合も検査が可能となること が期待される。また、本先進医療の成果と企業が行う性能試験をも って薬事承認申請を行うことを計画しており、保険収載への道筋も 明確である。

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。

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、

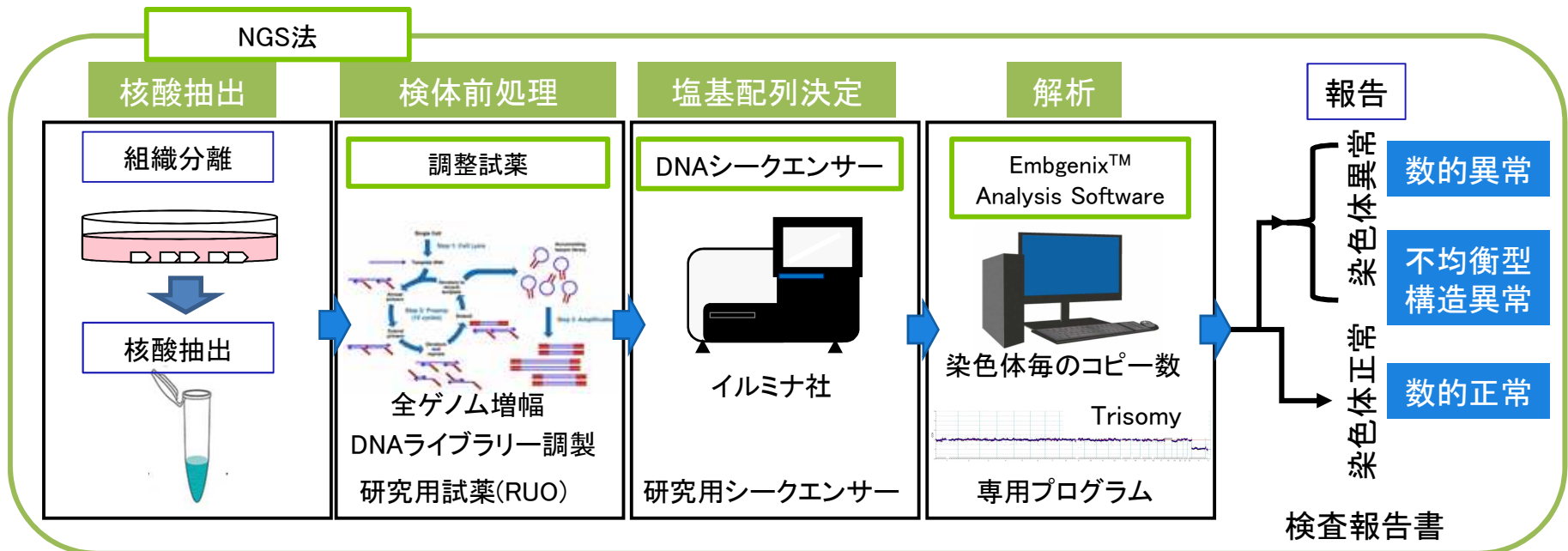
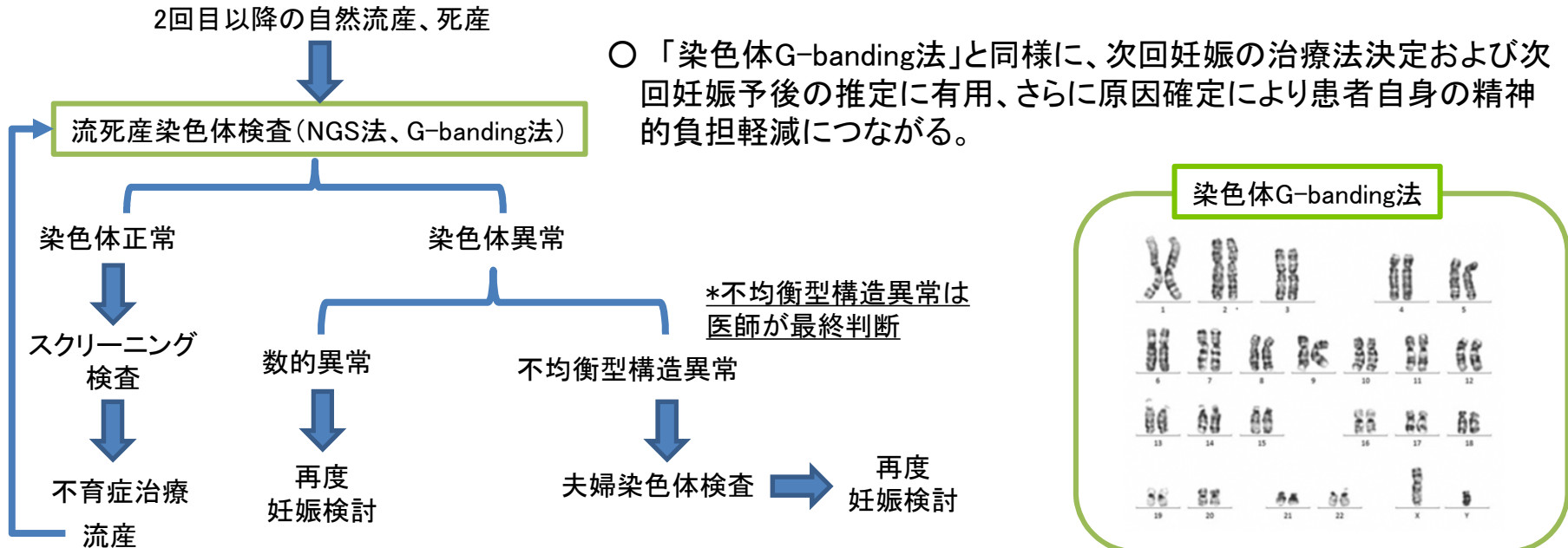
①G-Banding 法（保険診療）について患者が希望する場合

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）