様式第５号

別紙１-２-１

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：流死産絨毛・胎児組織 NGS 染色体検査
適応症：自然流産、死産
内容： （先進性） 一般的に全妊娠の約 10%～15%は自然流産に至ると言われている。流産の約 90%は妊娠 12 週未満に起こり、特に高年妊娠と言われる 35 歳以上を過ぎる頃から母体年齢に比例して流産率の増加が見られる。 流死産絨毛・胎児組織の染色体検査を行うと、約 60%に染色体異常が認められことが報告されており、この頻度も加齢とともに増加するとされ、日本人女性の妊娠年齢が高齢化する中で染色体異常による流産数は増加していくことが推測される。 2022 年 4 月に G 分染法による流産絨毛染色体検査が保険収載されたことは、流産の原因を知る上での第一歩であるが、G 分染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、自然排出例や凍結保存例では実施できないという制限がある。また、患者は検査を実施するかどうかを手術後に直ちに決断しなければならないという制限もあった。 次世代シークエンサーによる染色体検査はこれらの課題を克服することが可能である。本分析法の有効性が示されれば、流死産の真の原因が分かる可能性が上昇し、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。 （概要） （１）対象 ・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。子宮内に流死胎児、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）または（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、次世代シークエンサーにて解析する。 （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衛生検査所に移送し、拡散抽出を行う。抽出核酸から必要に応じて全ゲノム増幅、DNA ライブラリ調整の調整後、次世代シークエンサーを用いて塩基配列を決定する。試薬は当該 NGS に対応する

ThermoFisherScientific 社製の ReproSeq を使用する。得られた塩基配列データ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。NGS を用いた多くの検査実績のある株式会社 OVUS が、独自に構築した「OVUS POC 解析システム」でデータ解析を行う。なお、分離した絨毛・胎児組織の一部を G 分染法で検査し結果を比較する。

―判定結果に応じた追加について―

次世代シークエンサーを用いた解析では、倍数性の有無を検出できないため、性染色体が XX かつ染色体異常が認められない場合には、精製された DNA を用いて、各染色体上の複数の STR マーカーについて PCR 増幅し、断片長解析によって倍数性の有無も判定する。

（効果）

（１）G 分染法と同様に、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検討したりすることが可能となる。

・染色体数的異常が判明した場合：当該流産の原因は胎児（胎芽）の染色体異常であり、これ以上の流産原因検索は不要。生殖補助医療での妊娠を受けているか今後希望する場合、着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）を考慮する。

・染色体構造異常が判明した場合：夫婦の染色体検査（G 分染法）を行う。夫婦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（PGT-SR）を考慮する。

・染色体が正常核型の場合：不育症の原因として母体要因が存在する可能性があり、不育症の原因究明のための検査を行う。

（２）過去に２回以上の流産歴があり、不育症原因検索スクリーング（の結果に基づいて治療を行うも流産した場合

・染色体異常が判定した場合：次回妊娠時に同様の治療を行う。希望すれば PGT-A を考慮する。

・染色体が正常核型の場合：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。

（３）G 分染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（自然流産など）、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。

また、G 分染法による染色体検査の検体保存状況によっては、培養失敗後のバックアップ検査としての実施も可能である。

（先進医療にかかる費用）

ア.流産（自然排出）の場合

本技術に係る総費用は 77,760 円（倍数性検査が必要な場合は 92,760 円）である。先進医療に係る費用は 48,000 円（倍数性検査が必要な場合は 15,000 円）で、保険外併用療養費分は 20,832 円、保険外併用療養費分に係る一部負担金は 8,928 円である。よって患者負担額は 56,928 円（倍数性検査が必要な場合は 71,928 円）である。

イ. 流産手術を実施した場合

本技術に係る総費用は 115,730 円（倍数性検査が必要な場合は 130,730 円）である。先進医療に係る費用は 48,000 円（倍数性検査が必要な場合は 15,000 円）で、保険外併用療養費分は 47,411 円、保険外併用療養費分に係る一部負担金は 20,319 円である。よって患者負担額は 68,319 円（倍数性検査が必要な場合は 83,319 円）である。

ウ. 死産の場合

本技術に係る総費用は 244,630 円である（倍数性検査が必要な場合は 259,630 円）。先進医療に係る費用は 48,000 円（倍数性検査が必要な場合は 15,000 円）で、保険外併用療養費分は 137,641 円、保険外併用療養費分に係る一部負担金は 58,989 円である。よって患者負担額は 106,989 円（倍数性検査が必要な場合は 121,989 円）である。

様式第３号

別紙１-２-２

先進医療の実施計画

１．先進医療技術の名称

流死産絨毛・胎児組織 NGS 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）
OVUS POC 解析システム	株式会社 OVUS	-	-	-	未承認

②使用する医療材料（ディスポーザブル）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方法等

医療機関は、流死産絨毛・胎児組織を、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、採取した流死産絨毛・胎児組織の一部を、検体保存用の細胞保存液を入れたチューブで冷凍保存する。冷凍した検体を冷凍のまま衛生検査所に移送する。
衛生検査所にてDNA抽出をし、必要に応じて全ゲノム増幅、ライブラリ調整をし、次世代シークエンサー（NGS）を用いて塩基配列を決定する。試薬は当該NGSに対応するThermoFisherScientific社製のReproSeqを使用する。得られた塩基配列データ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。NGSを用いた多くの検査実績のある株式会社OVUSが独自にデータ解析を行う。
—判定結果に応じた追加について—
次世代シークエンサーを用いた解析では、倍数性の有無を検出できないため、性染色体がXXかつ染色体異常が認められない場合、精製されたDNAを用いて、各染色体上の複数のSTRマーカーについてPCR増幅し、断片長解析によって倍数性の有無も判定する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☑	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
米国生殖医学会(ASRM)のガイドラインでは、言及なし。
薬事承認されていない。

欧州での薬事承認の状況
欧州生殖医学会(ESHRE)のガイドラインでは、言及なし。
薬事承認されていない。