別紙２

先進医療Ａ評価用紙（第1-1号）

評価者　　構成員：　北脇　城　先生

先進技術としての適格性

先進医療の名称	β2GPIネオセルフ抗体検査
適応症	[A]. 妥当である。 B．妥当でない。（理由及び修正案：　　）
有効性	A．従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 [B]. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C．従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	[A]. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B．あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） 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	[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。 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。 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）	[A]. 倫理的問題等はない。 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。 [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。 [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	[A]. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B．将来的に保険収載を行うべきでない。

総　　評	総合判定：　　適・条件付き適・否 コメント： 不育症は、妊娠はするが、流産や死産を繰り返し、生児を得ることができない疾患である。日本には推計140万人の患者が存在するとされている。その原因として、抗リン脂質抗体陽性、糖尿病や甲状腺機能低下症などの内分泌異常、子宮形態異常、夫婦いずれかの染色体異常保因などが挙げられる。胎児染色体異常は40%の症例で認められるが、少なくとも約25%は原因不明であり、適切な治療法は確立されていない。 2015年、日本において抗リン脂質抗体症候群の原因となる新規の自己抗体（β2GPIネオセルフ抗体）が発見された。AMED研究において、不育症とネオセルフ抗体の関係についての臨床研究が実施され、不育症女性の23%がネオセルフ抗体陽性であった。また、既存の不育症検査で原因が判明しなかった患者の20%において、ネオセルフ抗体のみが陽性であった。これらの結果から、ネオセルフ抗体が不育症の重要な原因となる可能性が示唆されている。 そこで本研究では、ネオセルフ抗体測定の有用性を検証することを目的とし、大規模な多機関共同前向き試験を実施する。主要評価項目として、不育症患者群におけるネオセルフ抗体の陽性率、および初回臨床的妊娠成立時の妊娠予後を調査する。 検体は患者から採取した末梢血を用い、測定はRevorf社が受託・実施する。この企業はネオセルフ抗体測定に特化したベンチャー企業であり、本検査は薬事未承認であるため、臨床性能試験はRevorf社が実施予定である。すでに一般臨床において自費での測定が行われており、今後も安定的に信頼度の高い結果が得られることが予想される。 目標症例数は、不育症患者2,000例、または４回以上の流産歴を有する患者における計200妊娠と設定している。このサンプルサイズはAMED研究の結果をもとに算出されたものであり、全国27医療機関で月平均２例を登録し、３年間で達成する計画である。症例数の多さに関して一定の懸念はあるが、各研究機関が慎重に取り組むことで到達可能であると判断される。 以上の点を踏まえ、本研究計画は不育症患者に対する臨床的な有用性を有し、適切に計画されたものであると評価できる。したがって、先進医療Ａに相応しい研究であると判断される。

先進医療Ａ評価用紙（第1-1号）

評価者　　技術専門委員：　矢冨　裕　先生

先進技術としての適格性

先進医療の名称	βGPIネオセルフ抗体検査
適応症	[A]. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案：　　）
有効性	A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 [B]. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	[A]. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） 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	[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。 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。 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）	[A]. 倫理的問題等はない。 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。 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。 [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	[A]. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定：　[適]・ 条件付き適・ 否 コメント：βGPIネオセルフ抗体の無細胞検出系を開発し、体外診断用医薬品として薬事承認を受けることが望まれる

先進医療Ａ評価用紙（第 1-2 号）

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者　　構成員：北脇　城　先生

先進医療名及び適応症：β2GPI ネオセルフ抗体検査	
Ⅰ．実施責任医師の要件	
診療科	要（産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
資格	要（産婦人科専門医（一般社団法人日本専門医機構又は公益社団法人日本産科婦人科学会が認定したものをいう。））・不要
当該診療科の経験年数	要（　3　）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（　　）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者［術者］として　（　　）例以上・不要 ［それに加え、助手又は術者として　（　　）例以上・不要］
その他（上記以外の要件）	
Ⅱ．医療機関の要件	
診療科	要（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)	要・不要 具体的内容：常勤産婦人科専門医が１名以上配置されていること。
他診療科の医師数　注 2)	要・不要 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）	要（　　）・不要
病床数	要（　　床以上）・不要
看護配置	要（　　対１看護以上）・不要
当直体制	要（　　）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理委員会による審査体制	要・不要 審査開催の条件：倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（　　症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞの実施体制が必要　等）	検査を委託して実施する場合は、先進医療会議において承認された医療機器及び検査法を用いている衛生検査所に委託すること
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」の欄を記載すること。
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。

先進医療会議事務局からの指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： β2GPI ネオセルフ抗体検査

2025 年 3 月 17 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院　女性診療科・産科　　廣田　泰

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本質的には、β2GPI ネオセルフ抗体検査の臨床性能検査を実施することと思います。 本来は、企業がこれを行い、薬事承認⇒保険適用と進めるのが通常と考えます。 実際、資料には、「当該申請は、Revorf 社の薬事未承認検査である β2GPI ネオセルフ抗体検査に関するものである。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。」とあります。 どう考えればよろしいでしょうか。

【回答】 β2GPI ネオセルフ抗体検査の臨床性能検査は、β2GPI ネオセルフ抗体検査の受託検査を行う企業である Revorf 社が実施する予定であり、そのうえで β2GPI ネオセルフ抗体検査の薬事承認と保険適用に向けた手続きが進められるものと考えておりますので、いわゆる通常の過程を経て保険適用を目指すことになります。β2GPI ネオセルフ抗体検査の臨床性能検査を Revorf 社が実施した場合に、Revorf 社から東京大学へ臨床性能検査に関する情報提供がなされる予定であったため先進医療実施届出書に当該の記載を行いましたが、ご指摘を受けまして、「β2GPI ネオセルフ抗体検査は薬事未承認検査である。その臨床性能検査は β2GPI ネオセルフ抗体検査の受託検査企業である Revorf 社が実施予定である。」と修正いたしました。

以上

様式第５号

先進医療の内容　（概要）

先進医療の名称：　β2GPI ネオセルフ抗体検査
適応症：不育症
内容： （先進性） 不育症患者の半数以上は原因不明であり、治療法がわからずに流産、死産を繰り返している。2019～2021 年度に実施された臨床研究（日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発」）において、β2GPI ネオセルフ抗体が不育症を引き起こす重要な要因である可能性が示唆されている。そこで、本研究では、より大規模な臨床研究において、不育症の患者にβ2GPI ネオセルフ抗体検査を実施することの有用性を検証することを目的としている。 （概要） 不育症は不妊症と異なり、妊娠はできるが流産や死産を繰り返し、生児を産むことができない病気である。日本では、不育症患者が推計140万人いると考えられており、少子高齢化が進む日本において克服すべき重要課題である。しかし、不育症患者の半数以上は原因が不明で、治療法がわからないことが多いのが現状である。 大阪大学微生物病研究所の荒瀬尚教授と神戸大学医学部の谷村憲司特命教授の共同研究により、脳梗塞のような重要な臓器の血管に血の塊が詰まり生命を脅かす血栓症や、流産、妊婦の生命を脅かす妊娠高血圧症候群などの病気を引き起こす抗リン脂質抗体症候群の原因となる全く新しい自己抗体（抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体）が発見された（Tanimura K, et al. *Blood* (2015)）。 不育症と抗β2グリコプロテインIネオセルフ抗体の関係については、2019～2021年度の日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発」において、臨床研究が行われた。この臨床研究において、不育症の女性227人について抗β2グリコプロテインIネオセルフ抗体を測定した結果、52人（23%）の患者で陽性となった。不育症における抗β2グリコプロテインIネオセルフ抗体陽性の頻度は、不育症の原因を調べた他の検査（子宮形態異常、甲状腺機能異常、カップルいずれかの染色体異常など）の中で最も高く、抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体が不育症を起こす重要な原因になっている可能性が示唆された。また、この227人の不育症患者のうち、既存の不育症検査では原因が判明しなかった患者は121人おり、このうち24人（20%）が抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体のみが陽性となった。この臨床研究は、Tanimura K, et al. *Arthritis & Rheumatology* (2020)、 Tanimura K, *et al. Int J Mol Sci* (2023) において報告されている 今回、抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体の保険収載を目指して、抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体の有効性を示すことを目的とした多機関共同臨床研究を、先進医療制度（先進医療A）として実施することとした。

（効果）
本研究は、原因不明の不育症患者の原因解明に寄与する可能性がある。本研究によって、抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体が不育症を起こす要因であることを示すことができれば、これまで原因不明で流産、死産を繰り返した患者に対して、精神的、肉体的なストレスを軽減し、生産率向上へ貢献できる。

（先進医療にかかる費用）
本研究は先進医療として実施する計画であり、研究対象者は、この研究への参加に伴い、研究に係る費用として負担を要する。研究対象者の支払金額は抗β２グリコプロテインⅠネオセルフ抗体検査に要する費用は 29,260 円となる（ただし、研究対象者の支払金額は各共同研究機関が設定するため、必ずしも同額とはならない)。内訳は、先進医療に係る費用は 29,260 円、保険者負担は 3,864 円、保険分の患者負担が 1,656 円となる。以上から患者負担額は 30,916 円となる。

不育症に対する抗β2GPIネオセルフ抗体検査 (概要図)

【概要】

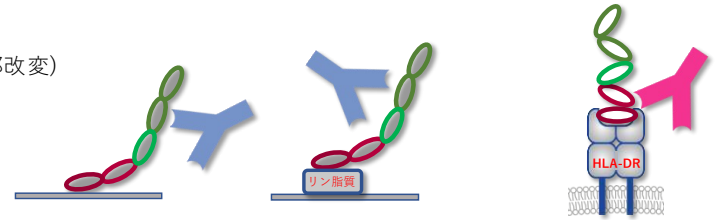
- 抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診断の補助となる検査技術。

  -- APSの対応抗原であるβ2GPIを生体内を模して細胞膜上に発現。
  (Tanimura K et al. 2015)

  -- 不育症患者に対して、現行のAPS検査より高い検出感度を示す。
  (Tanimura K et al. 2020 & Tanimura K et al. 2023)

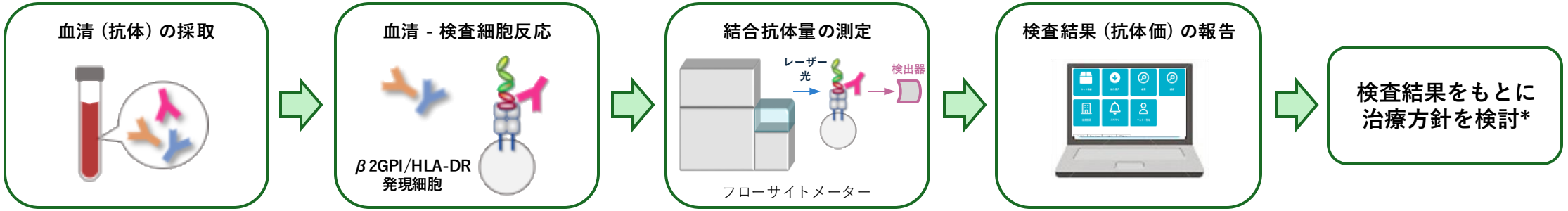
検査比較

(Revorf社HPより一部改変)



	β2GPI抗体	カルジオリピン抗体	**β2GPIネオセルフ抗体**
抗原：	β2GPI	β2GPI/リン脂質	**β2GPI/HLA-DR**
抗原提示法：	固相化	固相化	**細胞膜発現**
検出感度：	+	++	+++

β2GPIネオセルフ抗体検査の流れ



* 陽性の不育症患者は、APSに準じた抗凝固療法により生児獲得率が上昇する傾向が認められている。(Tanimura K et al. 2024)

【期待される効能】

- 原因が不明で治療法のない不育症患者に対して、精神的な負担を軽減できる可能性がある。
- 当該検査結果と病態に即した対応によって、出産率の向上につながる可能性がある。

保険収載までのロードマップ　先進医療技術名：β2GPIネオセルフ抗体検査

先進医療での適応症：不育症

臨床研究

AMED 不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発

- 試験名：不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発
- 試験デザイン：前方視的コホート研究　（多施設）
- 期間：2019年4月1日～ 2021年3月31日
- 被験者数：不育症 428人、正期産412人
- 結果の概要：不育症で抗体陽性率が高い（不育症/正期産、18.9%/6.9%）。不育症で抗体陽性患者のLDA治療での生産は76.9%、未治療では50.0%であった。

- 試験名：不妊症（子宮内膜症、反復性流産）
- 試験デザイン：前方視的コホート研究　（単施設）
- 期間：2019年4月1日～ 2021年3月31日
- 被験者数：224人
- 結果の概要：不妊外来患者の17.9%が抗体陽性で子宮内膜症、RIFでは34.2%、43.5%と優位に陽性率が高い。

当該先進医療における
選択基準：1. 不育症に罹患しており、妊娠・出産を希望されている18歳以上の成人女性 2. 試験を開始する前に、本人（又は法定代理人）から同意を取得できる患者 3. 本人（又は法定代理人）が計画された試験手順を理解し、遵守することに同意する患者 4. 登録時に18歳以上の成人女性

除外基準：医師の判断により対象として不適当と認めた患者

予想される有害事象：特になし

関連する技術等の本邦での保険適用の状況
ループスアンチコアグラント、IgGあるいはIgM型抗カルジオリピン抗体IgGあるいはIgM型抗β2GP1抗体測定値によるAPS診断が抗リン脂質抗体症候群改訂診断基準となっている。ただし、aPL の測定に関する標準化がなされていない。

先進医療

- 試験名：不育症に対するβ2GPIネオセルフ抗体検査の有用性の検討
- 試験デザイン：多施設共同前向き試験
- 期間：5年
- 被験者数：検査実施者：2,000例、想定陽性患者：400例
- 主要評価項目：

① ネオセルフ抗体の陽性率
② ネオセルフ抗体陽性者における初回臨床的妊娠（胎嚢確認）成立時の妊娠22週以降での出産率

- 副次評価項目：

① ネオセルフ抗体陽性者・陰性者のそれぞれの群における、臨床的妊娠成立時点での投薬状況による生児獲得率、および妊娠22週以降の分娩率
② 累積妊娠回数（化学妊娠は含まない）別の、臨床的妊娠成立時点での投薬状況による生児獲得率、および妊娠22週以降の分娩率
③ ネオセルフ抗体価を4群に層別化した際の、生児獲得率・妊娠22週以降の分娩率
④ ネオセルフ抗体陽性者・陰性者のそれぞれの群の中における、ネオセルフ抗体検査後から初回の生児獲得、および妊娠22週以降の分娩までの期間
⑤ ネオセルフ抗体陽性者・陰性者における予後調査時点までの血栓性疾患の罹患率
⑥ 月経周期・婦人科疾患とネオセルフ抗体価の関連
⑦ 流産以外の産科異常（妊娠高血圧症候群など）に対するβ2GPI抗体陽性との関係性
⑧ β2GPIネオセルフ抗体価と血管炎の病態を示す採血検査、抗リン脂質抗体症候群や既知の血栓性素因に関与する採血データの関連

分析性能試験

- β2GPIネオセルフ抗体検査分析バリデーション試験
- 試験デザイン：標準物質を含む検体を使用し、特異性、真度、併行精度、室内再現精度、検出限界、定量限界、直線性、範囲などを評価
- 標準物質：抗ネオセルフコントロール抗体

薬事承認申請資料（予定）

「抗リン脂質抗体症候群（APS）の診断の補助」として薬事承認

本邦での現状
ガイドライン記載：（無）ただし、「不育症管理に関する提言2021」（令和3年6月7日改訂）のなかで、まだ研究的検査としながらも、原因不明不育症の検査項目として推奨されている。
進行中の臨床試験（無）

海外での現状
薬事承認：（無）
ガイドライン記載：（無）

【別添１】「β2GPI ネオセルフ抗体検査」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

１．申請医療機関

・東京大学医学部附属病院

２．協力医療機関

・北海道大学
・東北大学
・福島県立医科大学
・慶応義塾大学
・千葉大学
・日本医科大学
・国際医療福祉大学成田病院
・山梨大学
・東京医科大学
・富山大学
・三重大学
・大阪大学
・滋賀医科大学
・神戸大学
・岡山大学
・徳島大学
・九州大学
・竹下レディースクリニック
・茗荷谷レディースクリニック
・亀田 IVF クリニック幕張
・杉山産婦人科新宿
・山王病院
・英ウィメンズセントラルファティリティクリニック
・手稲渓仁会病院　不育症センター
・高木病院

３．予定協力医療機関

・なし

【別添２】「β2GPI ネオセルフ抗体検査」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：不育症

効能・効果：本研究は、原因不明の不育症患者の原因解明に寄与する可能性がある。本研究によって、抗β2 グリコプロテイン Ⅰ ネオセルフ抗体が不育症を起こす要因であることを示すことができれば、これまで原因不明で流産、死産を繰り返した患者に対して、精神的、肉体的なストレスを軽減し、生産率向上へ貢献できる。

【別添３】「β2GPI ネオセルフ抗体検査」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

〈1〉組み入れ基準

①2 回以上の流産歴を有する不育症(化学妊娠は含まない)に罹患しており、妊娠・出産を希望されている女性

②試験を開始する前に、本人から同意を取得できる患者

③本人が計画された試験手順を理解し、遵守することに同意する患者

④同意取得時に 18 歳以上の患者〕

〈2〉除外基準

①子宮形態異常・夫婦染色体異常など免疫学的異常以外の不育症原因を有する患者（抗リン脂質抗体症候群と診断されている症例は含む）

②研究責任者または研究分担者の判断により対象として不適当と認めた患者

【別添４】「β2GPI ネオセルフ抗体検査」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 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体の陽性率

抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体値　73.3 U 以上を陽性とし、抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体検査実施者における陽性率を算出する。症例全体、および既往流産回数別にもネオセルフ抗体陽性率を算出する。

② 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体陽性者における初回臨床的妊娠（胎嚢確認）成立時の妊娠 22 週以降の生児獲得率、妊娠継続率

【副次評価項目】

① 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体陽性者・陰性者のそれぞれの群における、臨床的妊娠成立時点での投薬状況による生児獲得率、および妊娠 22 週以降の妊娠継続率

② 累積妊娠・流産回数（化学妊娠は含まない）別の、臨床的妊娠成立時点での投薬状況による生児獲得率、および妊娠 22 週以降の妊娠継続率

③ 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体価を 4 群に層別化した際の、生児獲得率・妊娠 22 週以降の妊娠継続率

（59.7U 以下、59.7-73.3U、73.3-100U、100U 以上の 4 群に層別化して評価する。）

④ 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体陽性者・陰性者のそれぞれの群の中における、抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体検査後から初回の生児獲得、および妊娠 22 週以降の分娩までの期間

⑤ 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体陽性者・陰性者における予後調査時点までの血栓性疾患の罹患率

⑥ 月経周期・婦人科疾患と抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体価の関連

⑦ 流産以外の産科異常（妊娠高血圧症候群など）に対する抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体陽性との関係性

⑧ 抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフ抗体価と血管炎の病態を示す採血検査、抗リン脂質抗体症候群や既知の血栓性素因に関与する採血データの関連

【別添５】「β2GPI ネオセルフ抗体検査」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：jRCT 登録日から 2031 年 3 月 31 日

予定症例数：不育症 2000 例（または、4 回以上の流産歴がある妊娠回数 200 妊娠）

既に実績のある症例数：428 人（AMED 研究「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発」登録症例数）なお、抗β2 グリコプロテインⅠネオセルフは、ネオ・セルフ抗体と同義である。

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 年齢 39 歳 性別　男・~~女~~	不育症	(自) 2020 年　8 月 11 日 (至) 2020 年　8　月 27 日	生産	5 回の流産歴があり、ネオセルフ抗体陽性であった。バイアスピリン内服を行った。胎児発育不全のため管理入院、妊娠 33 週に破水し分娩、生児を得た。
整理番号２ 年齢 32 歳 性別　男・~~女~~	不育症	(自) 2020 年 11 月 30 日 (至) 2020 年 12 月 10 日	生産	抗リン脂質抗体合併、ネオセルフ抗体陽性であった。バイアスピリンとヘパリンの併用治療を行い、妊娠 38 週に分娩、生児を得た。
整理番号３ 年齢　39　歳 性別　男・~~女~~	不育症	(自) 2021 年　4 月 6 日 (至) 2021 年 4 月 11 日	生産	抗リン脂質抗体合併、ネオセルフ抗体陽性であった。バイアスピリンとヘパリンの併用治療を行い、妊娠 40 週に分娩、生児を得た。

上記既に実績のある不育症患者 428 症例のうち 81 例で陽性であり、不育症の原因として同定された。

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　なし

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号１ 年齢　42 歳 性別　男・~~女~~	不育症	(自)なし 年　月　日 (至) 年　月　日	妊娠不成立	14 回の流産歴があり、他の不育症原因検索は陰性であった。ネオセルフ抗体検査を行い、陰性であった。バイアスピリン内服を行なっているが、その後妊娠成立に至っていない。
整理番号２	不育症	(自)	流産	10 回の流産歴があり、他の不

年齢　34 歳 性別　男・~~女~~		年　月　日 (至) 年　月　日		育症原因検索は陰性であった。ネオセルフ抗体検査を行い、陰性であった。バイアスピリン・ヘパリン・プレドニンの投与を行なったが、妊娠 9 週で繋留流産となり、子宮内容除去術を行なった。
整理番号３ 年齢　　歳 性別　男・女		(自) 年　月　日 (至) 年　月　日		

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間

症例登録期間：研究機関の長の許可日　～　2028 年 3 月 31 日

研究期間：研究機関の長の許可日　～　2031 年 3 月 31 日

予定症例数の設定根拠

主要評価項目②「抗β2 グリコプロテイン Ⅰ ネオセルフ抗体陽性者における初回臨床的妊娠（胎嚢確認）成立時の妊娠 22 週以降の生児獲得率、妊娠継続率」に関する信頼区間幅に基づいて症例数設計を行った。不育症患者のネオセルフ抗体陽性例では、多くの患者で治療介入が行われることから、治療介入後の集団での基礎データ（AMED 成育疾患克服等総合研究事業「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発」のデータより、第 4 回日本不育症学会総会 谷村憲司特命教授の講演「ネオセルフ抗体陽性不育症患者に対する治療法の検討」）を元に、出産率を 70%と見積もった。この出産率の信頼区間幅が 10%程度となるためには、341 例が必要となる。若干の脱落例を考慮して、ネオセルフ抗体陽性で治療介入例の目標症例数が 360 例となる。

上記 AMED 成育疾患克服等総合研究事業「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発」の臨床研究結果から、不育症患者におけるネオセルフ抗体陽性は 20%、またこのうち 9 割の症例で治療介入があると仮定し、陽性者・陰性者を含めた全体で 2000 例（=360/(0.2*0.9)）を目標症例数に設定した。症例取得の実施可能性については、月約 55 例、12 か月で約 660 例を、全国 26 医療機関で登録する予定である。

なお、2000 例を集積し、実際にネオセルフ抗体陽性率が 20%であったとき、その信頼区間幅は 3.5%程度となることから、主要評価項目①「ネオセルフ抗体の陽性率」についても十分な精度をもった結果を得ることができる。

既往流産回数が 4 回以上であると、2,3 回の場合と比して、次回妊娠時の生産率は低いことが知られている。副次評価項目として既往流産回数を階層化し、ネオセルフ抗体陽性例と陰性例の生産率を比較することを予定している。4 回以上の流産歴がある症例についても一定の情報を得ることを目的とするため、不育症症例数 2000 例集積時点あるいは既往流産回数が 4 回以上の妊娠回数が 200 妊娠の時点で中間解析を行い、最終的に不育症症例数 2000 例かつ既往流産回数が 4 回以上の妊娠回数が 200 妊娠まで集積するかを判断する。

【別添６】「β2GPI ネオセルフ抗体検査」の治療計画（申請書類より抜粋）

６．治療計画

不育症患者に抗β2 グリコプロテイン Ⅰ ネオセルフ抗体検査を実施し、陽性者と陰性者の診療情報と妊娠予後を調査する。治療介入は担当医の判断に委ねられる。

【別添７】「β2GPIネオセルフ抗体検査」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

先進医療名及び適応症：β2GPI ネオセルフ抗体検査	
Ⅰ．実施責任医師の要件	
診療科	要（産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
資格	要（産婦人科専門医（一般社団法人日本専門医機構又は公益社団法人日本産科婦人科学会が認定したものをいう。））・不要
当該診療科の経験年数	要（　3　）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（　　）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者［術者］として　（　　）例以上・不要 ［それに加え、助手又は術者として　（　　）例以上・不要］
その他（上記以外の要件）	
Ⅱ．医療機関の要件	
診療科	要（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)	要・不要 具体的内容：常勤産婦人科専門医が１名以上配置されていること。
他診療科の医師数　注 2)	要・不要 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）	要（　　）・不要
病床数	要（　　床以上）・不要
看護配置	要（　　対１看護以上）・不要
当直体制	要（　　）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理委員会による審査体制	要・不要 審査開催の条件：倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（　　症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞの実施体制が必要　等）	検査を委託して実施する場合は、先進医療会議において承認された医療機器及び検査法を用いている衛生検査所に委託すること
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」の欄を記載すること。
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。