

第107回先進医療会議(令和4年2月3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)
340	子宮内膜刺激胚移植法: Stimulation of Endometrium -Embryo Transfer; (SEET法)	胚移植を必要とする不妊症	英ウイメンズセントラルファティリティクリニック	4万円	-	-	R3.8.30	適	別紙資料1
341	タイムラプス	胚移植を必要とする不妊症	ミオ・ファティリティ・クリニック	2万3千円	-	-	R3.8.31	適	別紙資料2
342	子宮内膜スクラッチ	胚移植を受ける不妊症患者 (これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る)	英ウイメンズセントラルファティリティクリニック	3万円	-	-	R3.10.4	適	別紙資料3
344	PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)	胚移植を受ける不妊症患者 (胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る)	医療法人社団 神徳会 芝公園かみやまクリニック	2万4千円	-	-	R3.11.30	適	別紙資料4
345	子宮内膜受容能検査(ERA)	胚移植を受ける不妊症患者 (これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る)	京野アートクリニック高輪	13万8千円	-	-	R4.1.4	適	別紙資料5
346	子宮内細菌叢検査	慢性子宮内膜炎疑い	神谷レディースクリニック	5万6千円	-	-	R4.1.4	適	別紙資料6

※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。)

【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	子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer；(SEET法)
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. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 ○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	○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。 ○判定困難 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： 特定不妊治療における胚移植の一方法として既に多くの施設で実施されている（厚労省研究班調査で実施施設38.9%）。現時点で明らかかな有効性は示されていないが、安全性には大きな問題はなく、先進医療で有効性を証明することには意義があると考えられる。なお、「効率性」の判断を「判定困難」としたのは、現時点で保険導入されている特定不妊治療の医療技術が存在せず、比較が困難なためである。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：北脇 城 先生

先進技術としての適格性

先進医療の名称	子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer；（SEET法）
適応症	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 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） 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	<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。 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）	<input checked="" type="checkbox"/> 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。 <input checked="" 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。 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 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 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 否 コメント：SEET法は一般的に安全かつ簡便な手法であると考えられる。一方で、いかなる臨床背景を持つ症例の胚移植においても妊娠率が上昇するのか、あるいは特定の反復着床不全においてのみ有用なのかという点についてはエビデンスが不足している。保険収載にあたっては、RCT等によるエビデンス構築が求められる。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer; (SEET 法)

適応症：胚移植を必要とする不妊症

内容：

(先進性)

生殖補助医療における反復不成功例のなかに、形態良好胚を移植しているにもかかわらず妊娠にいたらない着床不全症例が存在する。着床不全の原因のうち、子宮および卵管側の器質的要因として子宮粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜症、子宮奇形、卵管水腫などが挙げられる。一方、機能的要因として性ステロイドホルモンや胚因子の刺激に対する子宮内膜の反応異常に起因する胚受容能の異常などが考えられている。これらのうち胚由来因子の欠如または減少による子宮内膜の胚受容能の低下に起因する着床率低下を改善する方法として、1999年に滋賀医科大学にて二段階胚移植が考案された。二段階胚移植は着床周辺期の胚と子宮内膜はシグナル交換（クロストーク）をしており、胚は着床に向けて子宮内膜の局所環境を修飾していることを示したマウスを用いた基礎研究に基づいている。二段階胚移植法では day2 に初期胚を移植し、残りの胚は培養を継続し、引き続き day5 に胚盤胞を移植する。初期胚にはクロストークにより子宮内膜の胚受容能を高める働きを期待し、継続培養によって選択された胚盤胞がより高い確率で着床することを期待している。以来、特に反復 ART 不成功例に対する移植方法として他施設にても用いられ良好な成績を挙げており、誌上報告もなされている。しかしながら、二段階胚移植法は少なくとも胚を2個移植するため多胎の問題を回避することはできなかった。近年、多胎予防を目的として単一胚移植が推奨されるようになってきた。単一胚移植を行う場合は、初期胚移植か胚盤胞移植のいずれかを行うことになるが、これらの移植方法では二段階胚移植法のように胚と子宮内膜の相互作用を利用することができない。この問題を克服するために新たに考案した方法が子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer; (SEET) である。

近年、胚培養液上清には子宮内膜胚受容能促進に関与する胚由来因子が存在することが報告されている。そこで、胚培養液上清を子宮腔内に注入することにより子宮内膜が刺激を受け、胚受容に適した環境に修飾される可能性があると考え、胚盤胞移植 (BT) に先立ち胚培養液上清を子宮腔内に注入する方法を考案し、これを子宮内膜刺激胚移植法：Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer; SEET と命名した。

胚盤胞移植は継続培養により移植胚の選択が容易になることや、胚発生と子宮内膜が同調することなどにより、高い着床率を得ることができるとされる移植方法である。しかしながら、その妊娠率は50%前後にとどまっている。胚盤胞移植における着床不全の機能的要因として、移植胚盤胞の子宮内での発生停止や透明帯から孵化できないなどの胚に起因する要因と、子宮環境の不全による要因などが考えられる。

着床に適切な子宮内膜の分化、すなわち implantation window は性ステロイドホルモンの制御のみならず、胚と子宮内膜のクロストークによって導き出されると考えられており、クロス

トークは初期胚の段階からなされているとも考えられている。ところが、ホルモン調節周期における胚盤胞移植では、性ステロイドによる子宮内膜の分化は行われているものの、胚盤胞が移植されて初めてクロストークが開始するため、子宮内膜の着床準備が遅れ、着床不全が起き妊娠不成立となる、または着床遅延が生じている可能性がある。

Zhang らは day 3 移植例と day 5 移植例の妊娠周期での hCG 濃度を比較し、day 5 の方が低値であることを報告している。かれらは、day 5 移植例の hCG 濃度が低値であるのは長期培養による胚へのダメージが原因であると考察しているが、胚と子宮内膜のクロストークの開始が day 5 移植では day 3 移植に比べて遅れるために生じたことに起因する着床遅延によるものと考えられることもできよう。私どもの研究においても、妊娠判定日 (day30) における hCG 値が SEET では BT と比べ有意に高値となったことより、BT に対し、SEET では培養液注入時よりクロストークが開始するため、適時着床が成立し BT と比較して着床時期が早くなったことが推察できる。SEET は胚由来因子により子宮内膜の implantation window に作用し胚受容能を亢進している可能性があると考えている。

SEET は簡便で副作用もなく、BT と比較して妊娠率・着床率が高くなるため、臨床的に有用な移植法となりうると考えている。

(概要)

対象：胚移植を必要とする不妊症

方法：

体外受精により作出された受精卵を体外で 5~6 日間培養し、得られた胚盤胞は一旦凍結保存する。この際に体外培養に使用された培養液 (当院では SAGE 1-Step メディウムを約 50~100 μ l 使用) を、胚盤胞とは別の容器に封入した後に凍結保存しておく。この培養液 (リンス液という) の中に、受精卵が成長する過程に排出される伝達物質が含まれていると考えられる。

胚盤胞移植 (凍結融解胚移植) は自然排卵周期またはホルモン補充周期で行う。

自然排卵周期の場合は月経開始 10 日目頃より数回の診察を経て排卵日が確定すれば、排卵後 2~3 日目にリンス液を子宮内に注入する。さらに排卵後 4~5 日目に凍結保存した胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。

ホルモン補充周期では月経開始 2 日目から卵胞ホルモン製剤の投与を開始し、月経 12~14 日目の診察でホルモン値や子宮内膜厚の確認後問題なければ月経 15 日目より黄体補充を開始する。黄体補充開始後 2~3 日目に、リンス液を子宮内に注入する。さらに黄体補充開始後 4~5 日目に、凍結保存しておいた胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。

排卵または黄体補充開始後 15 日目頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、観察は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として観察は終了とする。

(効果)

妊娠率の向上が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

先進医療にかかる費用は 39,910 円である。

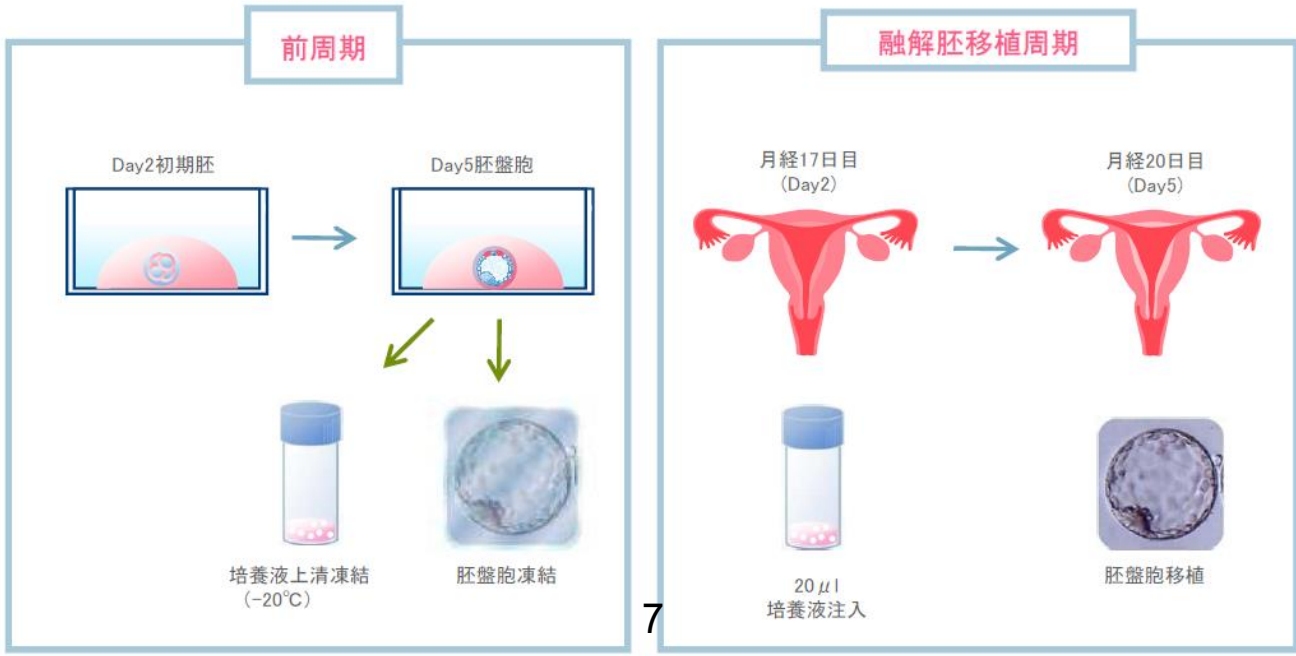
子宮内膜刺激胚移植法：

Stimulation of Endometrium –Embryo Transfer;

SEET法の概要図

【概要】

本技術は体外受精治療に体外受精により作出された受精卵を体外で5～6日間培養し、得られた胚盤胞は一旦凍結保存する。この際に体外培養に使用された培養液を凍結保存しておく。この培養液(リンス液という)には子宮内膜胚受容能促進に關与する胚由来因子が存在し、これを子宮内に注入することで子宮内膜とのクロストークが開始され、胚受容に適した環境に修飾される可能性があると考えられ、妊娠率の向上が期待できる。



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜刺激胚移植法

Stimulation of Endometrium -Embryo Transfer; (SEET法)

先進医療での適応疾患：体外受精-胚移植を必要とする不妊症（反復着床不全を含む）

臨床研究

- ・ 試験名: Stimulation of endometrium embryo transfer can improve implantation and pregnancy rates for patients undergoing assisted reproductive technology for the first time with a high-grade blastocyst
 - ・ 試験デザイン: RCT 3群比較試験
 - ・ 期間: 2007.4～2008.3
被験者数: 144
- 結果の概要: SEETは、ART患者の着床率とPRを高めるための効果的な方法である可能性が示唆された。

先進医療

- ・ 試験名:
子宮内膜刺激胚移植法:
Stimulation of Endometrium - Embryo Transfer; (SEET法)
- ・ 試験デザイン:
単施設前向き観察研究
- ・ 期間: 2022.4.1～2023.3.31
- ・ 被験者数: 1,000症例
- ・ 主要評価項目: 臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目:
血中hCG陽性率、有害事象の発現率ほか

多施設共同研究

※単施設前向き観察研究の結果を評価し、更なるエビデンス構築を行う。

保険収載

当該先進医療における

選択基準：胚移植を受ける不妊症患者

除外基準：これまでの治療経過より感染のリスクが高いと判断された症例

予想される有害事象：下腹部痛、出血を伴うことがある。また、ごくまれに感染（子宮付属器炎、卵管周囲炎、骨盤腹膜炎）を起こすことがある

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

ガイドライン記載: (無)

国内のガイドライン記載(有)

日本生殖医学会: SEET法の有効性を示唆する報告もあるため、治療オプションの一つとして考慮される(推奨レベルC)

○先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 福井 次矢 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	タイムラプス
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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	<input checked="" type="radio"/> 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）	<input checked="" type="radio"/> 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。 <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 否 コメント： 将来的には、臨床的妊娠率や生産率といった最終的アウトカムを主要評価項目とした研究を行うべきと思う。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：北脇 城 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	タイムラプス
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 of 技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来 of 技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来 of 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 度 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 的 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。 <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 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に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" 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 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： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 否 コメント：タイムラプスを用いることにより、大きな妊娠率/出生率改善が得られるというエビデンスの構築にはいまだ至っていない。保険収載にあたっては、RCT等によるエビデンス構築が必要であると考え。さらに、高額な機器導入が必要であることから、保険収載にあたっては、効率性も勘案されるべきである。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：タイムラプス
適応症：胚移植を必要とする不妊症
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>2008 年頃からタイムラプスによる胚の観察が行われ始め、1 日 1 回程度の形態学的観察より、タイムラプスのほうが正確な胚の評価が可能であることが明らかになっている。</p> <p>胚をインキュベーターから出さずにこれらのタイムラプスによる評価から、移植胚の選択を行うことにより、通常の観察による胚の選択に比べて妊娠率が 20% 向上するという報告もある。タイムラプスによる胚の評価は、移植する胚の選定に有用であると考えられる。</p> <p>しかし、タイムラプスによる胚の評価の基準は各施設によってさまざまであり、評価基準を作成することが必要である。</p> <p>(概要)</p> <p>1) 対象：胚移植を必要とする不妊症</p> <p>2) 各症例への実施：</p> <p>体外受精や顕微授精後の卵子をタイムラプス装置搭載型培養器と従来型培養器を用いて培養し、Pronucleus (PN) 出現、細胞分裂様式、多核、割球間のサイズ、胚盤胞の細胞数、卵割に要する時間などを比較検討する。</p> <p>3) 分析結果の評価：</p> <p>タイムラプス搭載型培養器で得られた胚の形態的評価と従来型培養器での胚の形態学的観察による評価をもとに選択した胚を移植し、生産率等を比較する。</p> <p>(効果)</p> <p>臨床的妊娠率の上昇、培養成績の向上、着床率・生産率の上昇</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>先進医療に係る費用は 23,000 円である。</p>

医療技術の概要図

タイムラプス

申請医療機関: ミオ・ファティリティ・クリニック

タイムラプス装置搭載型培養器を用いたヒト胚の体外培養の利点

- ◆連続的観察と安定的培養環境
- ◆胚発育を庫外から観察可能(胚を庫外に取り出す必要がない)
- ◆受精判定が確実に可能
- ◆妊娠予後不良な異常卵割胚(direct cleavage, reverse cleavage等)を移植胚から除き、着床可能胚の選別できる



タイムラプスが妊娠率の改善や胚移植回数
の削減に寄与するかを調べた国内の大規模研究はない

研究計画 両方の培養器を用いた患者を対象

従来型培養器と定時観察

VS

タイムラプス装置搭載型培養器と連続観察

培養成績・臨床成績を比較検討

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：タイムラプス

先進医療での適応疾患：胚移植を必要とする不妊症

臨床研究

- ・ 研究名：高解像度のタイムラプス撮像による胚発育の評価
- ・ 観察研究
- ・ 期間：2003.4～2014.12
- ・ 被験者数：272胚
- ・ 結果の概要：
高解像度のタイムラプス撮像により、胚の詳細な発生（正常、異常）を理解できた。無侵襲なこの手法により詳細な画像評価を行うことで、妊娠率が改善する可能性がある。

先進医療

- ・ 試験名：タイムラプス培養器と通常培養器での体外培養成績の比較に関する多施設共同研究
 - ・ 試験デザイン：多施設前向きランダム化比較試験
 - ・ 期間：2022年4月～2023年12月末日
 - ・ 被験者数：200例
 - ・ 主要評価項目：分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率（胚移植、凍結胚の割合）
 - ・ 副次評価項目：臨床的妊娠率、着床率、生産率
- 【安全性評価】
流産率、早産率、多胎妊娠率、異所性妊娠の発生率、胎児奇形（染色体異常、形態異常、解剖学的異常）の発生率

多施設共同研究

- ・ AMED 成育疾患克服等総合研究事業
「卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出」
- ・ 試験デザイン：前方視的コホート多施設共同研究
- ・ 期間：2022年4月～2024年3月
- ・ 被験者数：100例
- ・ 主要評価項目：臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目：培養成績（分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率）及び臨床成績（着床率、生産率）

保険収載

選択基準：

- 1) 日本産科婦人科学会の定めるART適応基準に合致する患者
- 2) 採卵により得られた卵子から、正常受精卵数が4個以上の患者
- 3) 研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な患者

除外基準：

- 1) 夫婦両方の染色体検査の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる患者
- 2) 重篤な合併症を有する患者
- 3) その他、研究責任者又は研究分担者が不適切と判断した患者

予想される有害事象：無し ※本法はすべて体外で行われるため、患者への直接的な侵襲はない。

欧米での現状

ガイドライン記載：(有)

欧州生殖医学会(ESHRE)のガイドライン(2019)では、タイムラプス培養は、生殖医療に不可欠な手法となってきたと結論付けている。

進行中の臨床試験(無)

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 横井 香平 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	子宮内膜スクラッチ
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	<input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> 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="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント：本研究は単施設の観察研究であり、また患者さんの状態も一定しない可能性が高いため、その有用性を自施設の本法非実施群と比較して検証するのは難しいのではと危惧する。本研究で有用性が示唆された場合には、保険収載にあたって多施設によるエビデンスの構築が必要と考える。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：北脇 城 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	子宮内膜スクラッチ
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	<input type="checkbox"/> A. 従来 of 技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来 of 技術を用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来 of 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 度 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 checked="" 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 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	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> 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：本法は一般的に安全かつ簡便な手法であると認められる。欧米でも広く行われているが、格式ある複数の大規模RCTでは妊娠率の有意な上昇は得られなかった。そのような背景のもとで、妊娠率上昇効果を、単一施設、one arm、かつ60例という少ない症例数で示そうとする研究計画には改良の余地がある。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮内膜スクラッチ

適応症：胚移植を受ける不妊症患者のうち、これまで反復して着床・妊娠に至らないもの

内容：

(先進性)

生殖補助医療における反復不成功例のなかに、形態良好胚を移植しているにもかかわらず妊娠にいたらない着床不全症例が存在する。着床不全の原因のうち、子宮および卵管側の器質的要因として子宮粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜症、子宮奇形、卵管水腫などが挙げられる。一方、機能的要因として性ステロイドホルモンや胚因子の刺激に対する子宮内膜の反応異常に起因する胚受容能の異常などが考えられている。この問題に対処するためのさまざまなアプローチが検討されており、最近のいくつかの研究では、原因不明の再発性着床障害のある患者の着床率と妊娠転帰の両方を、局所子宮内膜スクラッチにより改善できることが示されている。

2003 年に実施された Amihai Barash らによる研究 2) では、生検カテーテルを使用して IVF 患者の子宮内膜をサンプリングすると、その後の IVF-胚移植サイクル中に妊娠する可能性が大幅に増加したことが報告されている。また、Neelam Potdar らによる研究 3) においては、原因不明の着床障害が繰り返された症例を対象とし、子宮内膜スクラッチの有効性を評価するために実施されたシステマティックレビュー及びメタアナリシスでは、卵巣刺激周期の前周期における局所子宮内膜スクラッチが、有益な効果をもたらすことが報告されている。

(概要)

胚移植を行う予定の前周期の黄体期に、婦人科用剥離子（子宮内膜細胞採取具）を子宮頸管より挿入し、子宮の形状に沿って子宮内膜腔にゆっくりと進め、デバイスを同じ方向に数回回転させることによりスクラッチを行う。

翌周期に胚移植を行い、胚移植後 10～14 日後頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、観察は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として観察は終了とする。胚移植当たりの臨床妊娠率を算出し、日本産科婦人科学会より報告されている胚移植による妊娠率との比較を行い有用性の検証を行う。

(効果)

胚盤胞移植における妊娠率の向上が期待できる。

(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は 30,300 円 である。

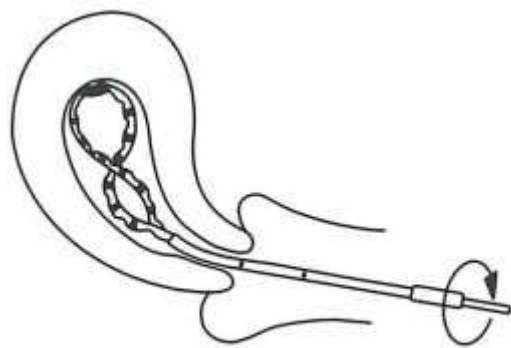
子宮内膜スクラッチの概要図

【概要】

局所子宮内膜損傷が原因不明の反復着床障害のある患者の着床率と妊娠転帰の改善できることが示されている。胚移植が予定されている前周期の黄体期に子宮内膜スクラッチを実施し、翌周期に胚移植を行うことで臨床妊娠率の向上が期待できる可能性がある。

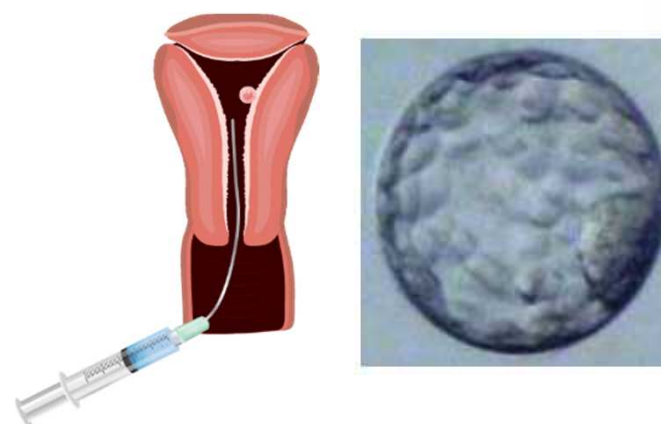
①胚移植を予定している前周期の黄体期

子宮内膜スクラッチを実施



②子宮内膜スクラッチを実施した翌周期

胚移植を実施



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜スクラッチ

先進医療での適応疾患：胚移植を受ける不妊症患者のうち、
これまで反復して着床・妊娠に至らないもの

臨床研究

- ・ 試験名 Effects of endometrial injury on frozen-thawed blastocyst transfer in hormone replacement cycles. 松本由紀子ほか
- ・ 試験デザイン: 無作為割付
2群間比較試験
- ・ 期間: 2013.2～2013.6
被験者数: 124
結果の概要: 凍結融解胚盤胞移植を受けた女性の妊娠率を増加させ、流産率を減少させました。

先進医療

- ・ 試験名: 子宮内膜スクラッチ
- ・ 試験デザイン:
多施設共同非ランダム化比較対照研究
- ・ 期間: 2022.4.1～2025.3.31
- ・ 被験者数: 340例(実施群・非実施群各170例)
- ・ 主要評価項目: 臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目: 血中hCG陽性率、
流産率、
異所性妊娠の発生率、
有害事象の発現率ほか

保険収載

当該先進医療における

選択基準：・胚移植時の年齢が39歳以下である

- ・胚移植を受ける不妊症患者のうち、これまで良好胚盤胞移植を1回以上行ったものの着床・妊娠に至らない症例
- ・良好胚盤胞（day5グレード3BB以上）を用いた凍結融解胚盤胞移植を予定している症例 等

除外基準：・PGT-Aを行った胚を移植予定の症例

- ・2個胚移植を行う症例
- ・他の子宮内膜刺激（SEET法など）を実施予定の症例 等

予想される有害事象：下腹部痛、出血を伴うことがある。また、ごくまれに感染（子宮内膜炎、子宮付属器炎、卵管周囲炎、骨盤腹膜炎）を起こすことがある

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

ガイドライン記載: (無)

国内ガイドライン記載: (有)

日本生殖医学会: 着床に与える影響は定まっていない(推奨度レベルC)

先進医療 A 評価用紙 (第1-1号)

評価者 構成員: 新井 一 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
適 応 症	Ⓐ. 妥当である。 Ⓑ. 妥当でない。(理由及び修正案:)
有 効 性	A. 従来 of 技術を用いるよりも大幅に有効。 B. 従来 of 技術を用いるよりもやや有効。 Ⓒ. 従来 of 技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	Ⓐ. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) Ⓑ. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) Ⓒ. 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。 Ⓒ. 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)	Ⓐ. 倫理的問題等はない。 Ⓑ. 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。 Ⓒ. 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。 Ⓒ. 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。 Ⓑ. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: 適・ <u>条件付き適</u> ・否 コメント: 2019年にLancetに掲載されたICSIとPICSIに関するRCT論文では、両者に妊娠率や出産率に有意差はみられず、PICSIを広く用いることは推奨できないと結論されている(Lancet 2019;416-22)。このLancet論文の結果を覆してPICSIの有用性を確認するにはかなりの困難が予測されることから、単独施設ではなく多施設共同のもとICSIとPICSIを比較するRCTを実施し日本発のエビデンスが創出されることを期待したい。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：北脇 城 先生

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
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	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。 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：本来求められる妊娠率上昇や流産率減少については、世界的に十分なエビデンスが得られていない中で、本研究においても副次評価項目とし、良好胚形成率を主要評価項目としている点は、むしろ慎重な研究計画であり評価できる。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称 : PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
適応症 : 胚移植を受ける不妊症患者 (胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る)
<p>内容 :</p> <p>(先進性)</p> <p>ICSI における精子の選別は、手技を行う胚培養士が顕微鏡下で精子の形態と運動性を評価し選別を行う形態学的選別が主流である。しかしながら、形態学的に best looking な精子が必ずしも良好な精子とは限らないとの報告がある。さらに ICSI では in vivo や体外受精の過程で自然に行われている成熟精子の選別を省略してしまっている。このことから、形態学的評価のみで精子を選別し ICSI を行うと本来卵子の中に侵入できない未成熟な精子が注入されてしまう可能性がある。その結果として、受精率や胚の発生率が低下し流産率が増加するという報告もある。</p> <p>卵子に注入する精子は成熟を完了していることが望ましい。成熟を完了した精子は、原形質膜のリモデリング、細胞質の押し出し、核の成熟が起きていて高密度のヒアルロン酸レセプターが発現しており透明帯とヒアルロン酸の両方に接着することができる。この特徴を利用して生理学的に精子を選別する方法が Huszar らにより報告され、PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection) として広く行われるようになった。ヒアルロン酸を利用した精子選別は特別な器具や染色は必要なく簡便であり、選別した精子を直ちに使用することが可能である。すなわち PICSI は、精子の形態学的評価だけではなく、成熟度をその場で判別しながら卵子に注入できるという点で従来の ICSI よりも先進性がある。</p> <p>(概要)</p> <p>1) 対象及びランダム化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ICSI 適応患者で、ICSI 後に反復流産や着床不全がみられた患者。または、夫が奇形精子症の患者を対象とする。説明後同意が得られた対象を ICSI 群と PICSI 群の 2 群にランダムに振り分ける。 <p>2) 卵子・精子の処理</p> <ul style="list-style-type: none"> ・採卵の 3 時間後にヒアルロニダーゼを使用して裸化を行い。第一極体が放出されている卵子を成熟卵とし、ICSI の対象とする。 ・採卵の朝に採精してもらい 15~30 分液化させた後マクラーカウンティングチャンバーで一般精液検査を行う。正常形態率は精液の塗抹標本作成後に Diff-Quik で染色を行い、strict criteria に準じて求める。 ・精子の処理は Isolate2 層法で行い、再度洗浄した後に沈渣を 0.5ml に調整してインキュベーターしておく。 <p>3) HBA アッセイ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調整後精子は ICSI の前に HBA[®] Assay を使用して HBA スコアを求める。 ・ヒアルロン酸がコーティングされているスライドガラスに調整後精子を 5~10 μl 滴下し、カバーガラスを被せる。 ・室温またはインキュベーターでしばらく静置し、ヒアルロン酸に結合している運動精子の割合を求める。

4) ICSI 手技と胚培養

・精子の選別、不動化、インジェクションピペット内への充填は ICSI 群では PVP を PICSI 群では SpermSlow™ を使用する。

・ICSI 群の精子選別は、PVP の上端まで泳ぎ上がった中で形態の良好な精子を培養士が目で見に行う。

・PICSI 群の精子選別は、SpermSlow™ と Gamete Buffer のドロップの境界でヒアルロン酸の 3 次元ネット構造に捕まり限りなくゆっくり動いている精子を選んでいく。

・精子の注入を終えた卵子は、single step medium を使用し 30 μl でドロップ培養を行う。

5) 胚凍結と胚移植

・培養 5 日目から 6 日目に胚盤胞になった胚を vitrification 法で凍結保存する。

・胚移植は原則として凍結融解単一胚移植にて行い、移植の際はグレードの高い胚盤胞から優先的に移植し両群に偏りが生じないように注意して行う。

6) 評価項目と評価タイミング

・評価する項目と評価するタイミングは以下の通り行う。

① Day1

正常受精の確認。雌性前核と雄性前核の両方が確認できた胚(2PN 胚)を正常受精卵と判断する。受精率は、正常受精卵数/MII 卵子数×100 (%)で算出する。

② Day3

形態評価によりグレード 1 胚率を求める。Veck の分類に基づき Day3 における胚の分割速度も考慮し、割球の数は 6 細胞以上、割球の大きさが均等で fragment の無い胚をグレード 1 胚とする。グレード 1 胚率は、グレード 1 胚数/正常受精卵数×100 (%)で算出する。

③ Day5

Gardner の分類に基づき、胚盤胞の形態評価を行う。3BB 以上の胚盤胞へ発生した割合を求める。胚盤胞到達率は、3BB 以上の胚盤胞数/継続培養数×100 (%)で算出する。

④ 妊娠率と流産率

移植後 14 日目前後の血中 hCG 濃度が陽性で、移植から 6~8 週の時点で胎嚢(GS)が確認できた時点で臨床的妊娠と判断し、妊娠率を求める。妊娠率は、臨床的妊娠数/移植数×100 (%)で算出する。臨床的妊娠後、流産が起きた場合は流産率として記録する。流産率は、流産数/臨床的妊娠数×100 (%)で算出する。

⑤HBA スコア

処理後の精子を ICSI または PICSI に使用する前に HBA® Assay を用いて HBA スコアを求める。HBA スコアは合計で 200 個の精子をカウントし、ヒアルロン酸に結合した運動精子/ヒアルロン酸に結合した運動精子+ヒアルロン酸に結合していない運動精子×100(%)で算出する。

(効果)

ICSI 後に反復流産や着床不全を経験した患者を対象に、ICSI 群と PICSI 群の成績を前方視的かつ無作為に比較することで PICSI が胚発育能を向上させ流産率を低下させるために有効であるのかを示すことができるようになる。それによって、ICSI 後に反復流産や着床不全を経験した患者に次回採卵時の治療選択として PICSI の情報を提供することが可能となる。奇形精子患者においても、射出精子の中に含まれている成熟精子を PICSI で選別し卵子に注入することが可能となり、結果的に流産率の減少が期待できるようになると考えられる。

(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は 23,751 円である。

医療技術の概要図

PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

申請医療機関：芝公園かみやまクリニック

【概要】 PICSIは顕微授精の際に、DNA損傷の少ない成熟精子はヒアルロン酸に結合できるという特徴を利用し、ヒアルロン酸に接着した精子を選別することで異数性胚の発生割合を下げ、流産率を低下させると報告されている。

成熟精子の特徴

- ・原形質膜の再構築が完了して透明帯とヒアルロン酸に結合できる。
- ・余分な細胞質を持たず、形態が良好である。
- ・核タンパクがヒストンからプロタミンに置き換わっている。
- ・DNA鎖に断片化が少なく、染色体のdisomy,diploidyの頻度が4~5分の1である。

☆ICSIの際、選択するのが理想である。



ICSIにおける精子選別の実際

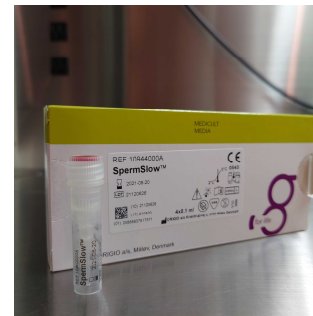
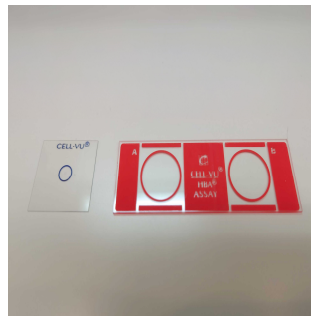
- ・ICSIを行うエンブリオロジストの経験や主観が大きい。
- ・形態学的評価に頼る割合が高い。
- ・in vivoやC-IVFでは、必ず透明帯を通過してから卵細胞質内に侵入していく。
- ・ICSIでは、透明帯の選別を省略してしまっている。

PICSI

Physiologic=生理的な

・成熟精子はヒアルロン酸と透明帯に結合できる。

ICSIにおいて
⇒精子の生理的な性質を利用し、透明帯等で自然に行われている選別に近い形で精子を選別する。



期待できる効果

成熟精子を選別し注入すると…

DNA損傷の少ない精子を注入できる!!

結果的に⇒

- ・異数性胚の発生割合を下げる。
- ・流産率を低下させる。

ヒアルロン酸を使うメリット

- ・ヒアルロン酸は、卵丘細胞複合体や女性生殖道内に元々存在する生体内成分であるため、安全性が高い。
- ・精子の不動化や選別に使われているPVPより細胞毒性が低い。

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

先進医療での適応疾患：胚移植を受ける不妊症患者（胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る）

関係学会等の関与による
多施設共同研究

臨床研究

- ・ 試験名：ICSIにおける SpermSlow™を用いた成熟精子選別と臨床成績の検討
- ・ 試験デザイン：ランダム比較試験
- ・ 期間：2008年1月～2009年7月
- ・ 被験者数：130症例
- ・ 結果の概要：ヒアルロン酸を用いて精子を選別した群の方が対照群と比較して受精率、Day3良好胚獲得率が有意に高く、流産はヒアルロン酸を用いて精子を選別した群ではみられなかった。

先進医療

- ・ 試験名：胚移植後の反復流産患者におけるPICSIの治療効果に関する前方視的ランダム比較試験
- ・ 試験デザイン：前向きランダム比較試験
- ・ 期間：2022年4月1日～2026年3月31日
- ・ 被験者数：132周期(各群66周期)
- ・ 主要評価項目：ICSI群とPICSI群、各群のDay3におけるグレード1胚率
- ・ 副次評価項目：ICSI群とPICSI群、各群の受精率、胚盤胞到達率、妊娠率、流産率、HBAスコア

保険収載

当該先進医療における

選択基準：胚移植を受ける不妊症患者（胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る）

除外基準：TESE/TESA/PESAの対象となる男性不妊患者。凍結融解精子を使用する患者。採卵前の30日以内に試験試薬を使用した患者。

予想される有害事象：特になし。

欧米での現状

薬事承認：米国(有) 欧州(有)

ガイドライン記載：(有)

生殖補助医療における高度な精子選択技術を行うことを考慮してもよいが十分な根拠はない。(C)

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 福田 敬 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	子宮内膜受容能検査（ERA）
適応症	Ⓐ. 妥当である。 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。 Ⓑ. 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	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） Ⓑ. 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	Ⓐ. 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）	Ⓐ. 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。 Ⓑ. 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。 Ⓑ. 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	Ⓐ. 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・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 <input type="checkbox"/> 否 コメント： これまでにもある程度実施されている方法であり、胚移植における妊娠率や出産率の向上が期待できる技術であるが、しっかりとしたエビデンスが必要である。ERA実施後のReceptive群とNon-Receptive群の比較の方法や、ERAを実施しない場合との比較などの解析も検討すべきではないか。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：矢富 裕 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	子宮内膜受容能検査（ERA）
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	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） 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。 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。 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： 個別化胚移植の進歩に寄与しうる医療技術と考えられる。本技術に基づいて適切な胚移植を実施することにより、着床率等が改善する可能性があるが、さらなるエビデンス構築が必要である。

先進医療の内容 (概要)

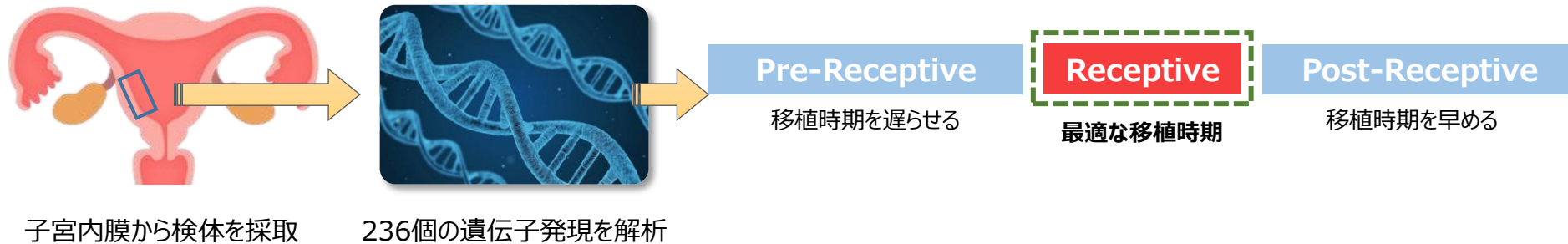
先進医療の名称：子宮内膜受容能検査 (ERA)
適応症：胚移植を受ける不妊症患者 (これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る)
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>子宮内膜受容能検査(ERA)に基づき個別化胚移植 (pET) を行うという概念は、2013 年に初めて報告され、反復して着床・妊娠に至らない一部の不妊症患者では、「着床の窓」(WOI) のずれが、着床不全の原因となることが示唆された。</p> <p>(概要)</p> <p>吸引用子宮カテーテルを用いて、子宮内膜を採取する。</p> <p>ホルモン補充周期の場合は、エストロゲン投与により一定の厚さに子宮内膜を肥厚させ、その後、プロゲステロン投与開始後 6 日目(120 時間目)で子宮内膜採取を行う。自然採卵周期の場合は LH サージ後 7 日目または hCG 投与後の 6 日目に採取するが、自然周期では、血中 LH が不規則に上昇する症例もあり、医師により判断が異なる症例があるため、ホルモン補充周期のみで ERA を実施とする。</p> <p>採取した子宮内膜を検体とし、次世代シーケンサーをもちいて 236 遺伝子を網羅的に解析し、内膜組織が Receptive (受容期) か Non-receptive (非受容期) かを評価する。</p> <p>また、Non-receptive の際はどのくらい Receptive までに差があるかも評価を行う。</p> <p>子宮内膜が着床を受容する期間に周期を同期させ、胚移植を行うことで着床率の向上を目指す。</p> <p>(効果)</p> <p>本検査結果に基づいて適切な時期に胚移植を行うことにより、着床率等が改善する可能性がある。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>先進医療に係る費用は 137,500 円である。</p>

子宮内膜受容能検査(ERA)

申請医療機関からの提出資料

子宮内膜を採取し、次世代シーケンサーを用いて236遺伝子を網羅的に解析し、内膜組織がReceptive（受容期）であるのか、Non-receptive（非受容期）であるのかを評価する検査技術。

● ERA検査の流れ



● ERAの実施により期待できるメリット

- ・ 胚移植を行う最適なタイミングについて、子宮内膜日付診（従来の方法）と比較し、より正確な判定が可能となる。
- ・ 当該検査結果に基づいて胚移植を行うことにより、着床率等の改善が得られる可能性がある。

薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜胚受容能検査(ERA)

試験薬または試験機器：子宮内膜胚受容能検査プログラムシステム（仮称）

先進医療での適応疾患：胚移植を受ける不妊症患者

（これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る）

臨床研究

- 試験名・試験デザイン：5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF 3群比較試験・期間：2013～2017・被験者数：569
- 結果の概要：初回に胚盤胞移植を行った患者を、ERAによるPET誘導、FET、新鮮胚移植に無作為割付し、ERAによるPET誘導群における累積妊娠率が93.6%と有意に高かった。

先進医療

- 試験名：子宮内膜受容能検査(ERA)の有用性確認のための前向き研究(多施設合同研究)
- 試験デザイン：多施設前向き試験
- 期間：2022年4月～2024年3月末
- 被験者数：450例(ERA実施群)+450例(ERA非実施群)
- 主要評価項目：ERA検査結果および検出率、ERA検査結果判明後直近の胚移植あたり妊娠率
- 副次評価項目：ERA実施後の症例あたり累積妊娠率、妊娠継続率、流産率、出生率、移植回数、採卵時及び移植時年齢、移植胚等

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：対象は以下の条件を満たす症例とする。

- 42歳以下の女性
- Gardner分類で良好胚(4BB以上)をホルモン補充周期で凍結融解胚移植する症例
- 過去に胚移植(新鮮胚移植、凍結胚移植を問わず)を2回行い、妊娠反応が得られない症例

除外基準：以下のいずれかに該当する症例は除外する。

- 重篤な合併症を有する症例
- 子宮因子(子宮奇形、粘膜下筋腫)症例
- 抗リン脂質抗体検査で異常がある症例
- 夫婦いずれかに染色体検査で異常がある症例
- 精巣内精子回収術によって得た精子を使用している症例
- その他、研究担当医師が適切ではないと判断した症例

予想される有害事象：術後出血、子宮内感染、非常に稀に子宮穿孔

分析性能試験

A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. Fertil Steril. 2011 Jan;95(1):50-60, 60.e1-15.

- 子宮内膜胚受容能の検出精度
- 子宮内膜胚受容能検出プログラムの正常稼働

欧米での現状

薬事承認：米国(無) 欧州(無) 進行中の臨床試験(有)

米国生殖医学会(ASRM)及び欧州生殖医学会(ESHRE)のガイドラインにおける記載なし。

※ 本邦の生殖医療ガイドラインにおいては、推奨度Cと評価がされている。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 横井 香平 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	子宮内細菌叢検査
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. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 ○ 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	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：子宮内細菌叢検査は一般的に安全かつ簡便な手法であり、その結果に基づいた子宮内細菌叢の適正化は妊孕性の向上に寄与する可能性があると思われる。一方で、いかなる臨床背景を持つ患者においても妊娠率が上昇するのか、あるいは特定の患者においてのみ有用なのかという点についてはエビデンスが不足している。本研究で有用性が示唆された場合には、保険収載にあたって多施設によるエビデンスの構築が必要と考える。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：村田 満 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	子宮内細菌叢検査
適 応 症	④. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有 効 性	A. 従来技術をを用いるよりも大幅に有効。 ⑤. 従来技術をを用いるよりもやや有効。 C. 従来技術をを用いるのと同程度、又は劣る。
安 全 性	④. 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。 ⑤. 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）	④. 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。 ⑤. 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、 ④. 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	④. 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： ⑤ ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：技術的には確立されていると考えられ、導入されれば不妊の原因究明が進み、一定数の患者に対して治療が可能となる期待が持てる。検査の侵襲も少なく、倫理的に大きな問題は見当たらない。有効性については既に有効例が示されているが現時点ではやや有効と判定した。今後のデータ集積に期待したい。技術的成熟度については数多く経験を積んだ医師が必要と考える。NGSによる解析で従来よりも効率的な子宮内の細菌環境の情報が得られると予想される。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮内細菌叢検査														
適応症：慢性子宮内膜炎疑い														
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>子宮内膜マイクロバイオーム検査 (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis ; 以下 EMMA) や感染性慢性子宮内膜炎検査 (Analysis of Infectious Chronic Endometritis ; 以下 ALICE) が検査法は、採取された子宮内膜の検体から DNA を抽出した後に増幅し、次世代シーケンサー (new generation sequencer : NGS) を用い細菌の目印となる 16S リボソーム RNA 遺伝子の遺伝子配列を同定する検査である。子宮内に存在する菌は腔よりも菌量が大変少なく、20~60%の細菌は培養では検出できないと言われていたが、この技術を用いることで、細菌 Data Bank に登録されている全ての菌種を同定することができ、子宮内膜細菌叢を分析し、培養不可能な細菌も検出することが可能となる。EMMA は子宮内に存在する各細菌の分類および相対的定量化も行い、存在する細菌の菌生バランスや存在量などを総合的に判断する。ALICE 検査が陽性である患者は現在 CE の状態である、または CE となるリスクが高率であると判断される。ALICE を行う意義としては、CE の原因となるうる細菌を早期に検出し、診断されずに放置される子宮内膜炎発症のハイリスク患者を見つけ出し、かつ個別化された治療を提案することである。該当する細菌は、Enterobacteriaceae 属の Esherichia と Klebsiella、Enterococcus、Chlamydia、Mycoplasma、Neiseria、Ureaplasma、Staphylococcus、Streptococcus の 9 種が対象となっている。</p> <p>これまでの報告では慢性子宮内膜炎(Chronic Endometritis ; 以下 CE)や子宮内膜細菌叢の異常は生殖補助医療を受けている患者では約 30%、さらに、反復着床不全 (RIF) および 不育症 (RPL) 患者での有病率は 60%に達すると言われていた。現時点における CE の診断は、病理検査・子宮鏡・細菌培養検査などにより総合的に判断がされており、CE の症例に対し子宮内膜搔爬術などの外科的治療や抗菌薬投与等が治療として行われている。子宮内膜搔爬術は複数回行うと子宮内膜の菲薄化や癒着のリスクが上昇する。抗菌薬の長期投与の問題点としては耐性菌の出現や常在菌である Lactobacillus 属の消滅が懸念される。EMMA/ALICE では NGS 技術を利用し、これまで無菌と考えられていたほど少ない量の細菌について詳細に子宮内膜細菌を測定し、子宮内が妊娠に適している状態かどうか細菌叢を検査する手段である。さらには細菌の特定により広域抗菌薬の不必要な投与を避けることができ、患者への身体的・経済的負担の軽減、さらには菌交代現象の予防にも繋がる。適正な環境であるかどうかを判断し妊娠に向かうことは着床率、妊娠継続率の向上と、流産率の低下が期待される。</p> <p><EMMA/ALICE の結果パターン></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査のパターン</th> <th>EMMA の結果</th> <th>ALICE の結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>NORMAL</td> <td>NEGATIVE</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ABNORMAL</td> <td>NEGATIVE</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ABNORMAL</td> <td>POSITIVE</td> </tr> </tbody> </table>			検査のパターン	EMMA の結果	ALICE の結果	1	NORMAL	NEGATIVE	2	ABNORMAL	NEGATIVE	3	ABNORMAL	POSITIVE
検査のパターン	EMMA の結果	ALICE の結果												
1	NORMAL	NEGATIVE												
2	ABNORMAL	NEGATIVE												
3	ABNORMAL	POSITIVE												

4	MILD DYSBIOTIC	NEGATIVE
5	NORMAL...ULTRALOW	NEGATIVE
6	NON-INFORMTIVE INVALID SAMPLE	NON- INFORMTIVE INVALID SAMPLE

パターン1が最も良い環境で、推奨治療の必要がない。パターン2、3は *Lactobacillus* 属菌が少なく、他の菌の存在割合が多いため推奨治療として抗菌薬等による治療があげられる。パターン4、5は子宮内の絶対的な菌の量が少ない状態であり、絶対量によって分けられる。パターン4、5でも妊娠は成立すると言われているが、*Lactobacillus* 属の絶対数が少ない状態である。パターン6は提出検体で検査ができなかった場合であるが、適切に検体を採取することで検体不良は低減させることができ、Igenomix・Japanでの現在の検体不良は0.1%未満と報告されている。この結果をもとに、患者個々の状態に応じて治療などの介入が必要かどうかを担当医が判断し、患者に結果説明し、治療計画を立てる。

(概要)

検査は外来検査である。子宮体部がん検診のように子宮内から内膜を吸引して提出する。検査のタイミングとしては、受精卵が着床する時期の細菌叢を調べることを目的としているため、月経周期の15-25日頃の黄体ホルモン作用後を推奨している。また、十分な検体量が得られるよう、内膜の厚さは7mm以上が望ましい。

このような点に注意して行うため手技としては以下の方法で行う。

- ①経膈超音波にて子宮内膜厚を測定し、子宮の方向性を確認する。
- ②膣鏡診を膣に挿入し、膣内細菌の混入を防ぐため、膣内を生理食塩水を用いて洗浄する。
- ③吸引式子宮内膜組織採取器を用いて、子宮内膜を含む子宮内腔液を採取する。
- ④採取した検体を検査試薬に注入し、10℃以下で4時間以上保存する。
- ⑤検体をクール便で検査会社に発送。
- ⑥検体到着後はDNA抽出を行い、次世代シーケンサー (new generation sequencer : NGS) を用いて、子宮内腔液に含まれる細菌の16SリボソームRNA解析を行うことで、*Lactobacillus* 属の占める割合及び、その他細菌叢の分布を明らかにする。

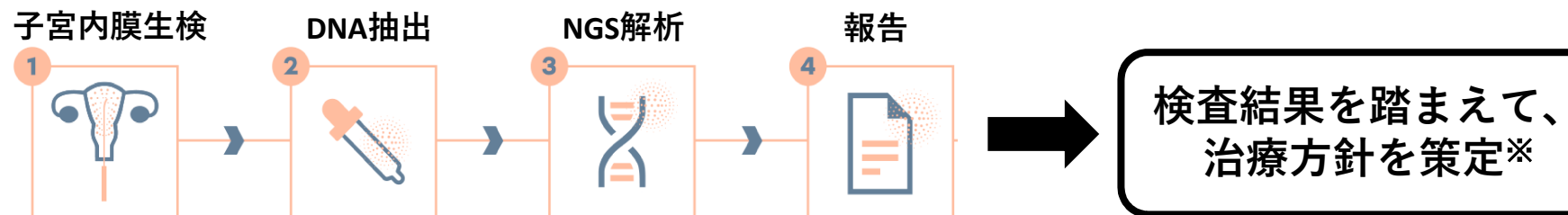
(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は56,100円である。

子宮内細菌叢検査の概要図

- 子宮内膜の細菌叢が、正常であるのか、異常であるのかを判断する検査技術。
 - ・ 乳酸桿菌の比率が高い状態を正常とする。
 - ・ 乳酸桿菌の比率が低い状態、菌共生バランスの失調状態、または病原菌が存在している状態を異常とする。
- 検査結果は、同時に行われるEMMA（Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis）/ALICE（Analysis of infection Chronic Endometritis）にて判定する。
 - ・ EMMAでは、子宮内膜検体における乳酸桿菌（Lactobacilli）の割合、特に多く検出された細菌10種類程の割合を検出する。
 - ・ ALICEでは、Enterococcus属菌、腸内細菌科（大腸菌や肺炎桿菌など）、Streptococcus属菌、Staphylococcus属菌、Mycoplasma属菌、Ureaplasma属菌、Chlamydia属菌、Neisseria属菌の8種を検出する。

検査の流れ(イメージ)



※ 明らかな子宮内細菌叢の異常が検出されなければ生殖補助医療を行うが、子宮内細菌叢の異常が検出されれば、まずは生活指導や抗生剤治療等を検討する。

薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内細菌叢検査

試験薬または試験機器：子宮内細菌叢検査プログラムシステム（仮称）

先進医療での適応疾患：慢性子宮内膜炎疑い

臨床研究

- ・ 試験名：EMMA/ALICE for RIF or RPL in Japan 2019 (UMIN000036050)
- ・ 試験デザイン：前方視的コホート研究
- ・ 期間：2018年7月から2019年7月
- ・ 被験者数：反復着床不全患者計129
- ・ 結果の概要：EMMA/ALICEを施行群で抗生剤治療が推奨された患者は27.9%であった。EMMA/ALICE未施行群との比較において、継続妊娠率が統計的に有意にEMMA/ALICE施行群で高かった。

先進医療

- ・ 試験名：子宮内細菌叢検査としての子宮内マイクロバイーム検査(以下、EMMA)と感染性慢性子宮内膜炎検査(以下、ALICE)の有効性
- ・ 試験デザイン：前方視的コホート研究
- ・ 期間：2022年4月から2023年3月
- ・ 被験者数：150症例
- ・ 主要評価項目：継続妊娠率：子宮内細菌叢正常群と治療介入群(Lactobacillus<90%に対する治療介入後)の継続妊娠率の比較
- ・ 副次評価項目：
 - 【有効性評価】
 - ① 子宮内細菌の検出率
 - ② 抗生剤による治療介入を要した割合
 - ③ 着床率、臨床的妊娠率
 - ④ 子宮内細菌叢の異常が検出された患者において、抗生剤治療が推奨される患者割合と推奨抗生剤の種類を検証。また実際に結果後抗生剤治療した場合、使用した抗生剤の種類と治療後の細菌叢の変化についての検証
 - ⑤ 子宮鏡にてCE診断とEMMA/ALICEとの一致率の検証
 - ⑥ 反復着床不全患者、反復流産患者、CEの疑われる症例、難治性不妊患者における子宮内細菌叢と腔培養の相関性の比較
 - 【安全性評価】
 有害事象(迷走神経反射、性器出血、感染症、子宮穿孔等)の発生頻度

薬事承認申請

当該先進医療における選択基準：
慢性子宮内膜炎を疑う患者のうち、以下のいずれかに該当するもの

- ・ 体外受精-胚移植治療を受けており2回以上移植を行っても臨床的妊娠のない反復着床不全
- ・ 2回以上の流産既往症例
- ・ 細菌性腔症難治症例
- ・ 子宮鏡検査で慢性子宮内膜炎(CE)を疑う症例

除外基準：
・ 重篤な合併症を有する症例
・ 子宮因子(子宮奇形や粘膜筋腫)を有する症例

予想される有害事象：検査に伴う出血、疼痛、迷走神経反射など

試験名：子宮内マイクロバイーム検査(以下、EMMA)と感染性慢性子宮内膜炎検査(以下、ALICE)の有効性評価試験 JISART多施設共同研究(UMIN000036917)
試験デザイン：前方視的コホート研究

- ・ 子宮内細菌叢検査の検出精度試験
- ・ 子宮内細菌叢検出プログラムの正常稼働試験

分析性能試験

欧米での現状

薬事承認：米国(無) 欧州(有)
ガイドラインの記載 欧米：無、米国：無

生殖医学会ガイドライン記載：(有)

→本検査の不妊治療における有効性については、明らかになっていない。(C)