

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 福田 敬 先生

先進医療名：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）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（産婦人科、産科、婦人科または女性診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本産婦人科学会認定産婦人科専門医であり、かつ日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要〕
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"/> 要（産婦人科、産科、婦人科または女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・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"/> 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）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（胚を扱うことができる技術者）・不要
病床数	要（ ）床以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：緊急の場合その他当該療養について必要な場合に対応するため、他の保険医療機関との連携体制を整備していること。
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（5症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例：遺伝カウンセリング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	

先進医療A評価用紙（第1-2号）

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 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。

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：子宮内膜受容能検査（ERA）

令和4年2月1日

所属・氏名：京野アートクリニック高輪
京野 廣一

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. ①届出書の p10 に「今回の研究では、ERA を実施し、Receptive 群と Non-Receptive 群とで分けて、比較検討する。」とあります。治療については、p8 に「Receptive の場合には、着床の時期は最適であることになるため、P+5 の時期に良好胚を移植する、Non Receptive と出た場合は、最適な移植時期を検査結果から算出し、黄体ホルモンの開始時期を調整し、最適なタイミングで良好胚を移植します。」と記載されているため、ERA の結果が、Receptive の場合でも Non Receptive の場合でも、最適なタイミングで良好胚を移植する治療が行われると理解できます。この場合 Receptive 群と Non Receptive 群で妊娠率等を比較しても差がでないのではないかと思いますのですが、そうではないのでしょうか。

【回答】

体外受精を実施する症例の中には、良好胚を移植しても繰返し、妊娠反応が得られない症例が存在します。その 25%には、着床の時期が一般とは異なり、前後にずれるという「着床の窓」のズレがあることが報告されています。

この着床の窓を調べる検査が ERA であり、これまで発表されている論文では、例えば Simon C らが 2020 年に報告した例があります (SimonC, RBM online, 2020, 41:402-415.)。

この研究では、初めて胚盤胞移植を行う 458 名の 37 歳以下の患者に対して、

①ERA を実施して着床ウィンドウを調整してから凍結胚移植を実施したグループ

②ERA を実施せずに凍結胚移植を実施したグループ

③ERA を実施せずに新鮮胚移植を実施したグループ

に分けて、治療を実施し解析したところ、妊娠率は

① 72.5% (58/80)、②54.3% (50/92)、③58.5% (55/94) となり、

ERA を実施したグループで良好な結果が得られました。出産率についても、

① 56.2% (45/80)、②42.4% (39/92)、③45.7% (43/94) と

ERA を実施したグループで良好な結果が得られたと報告されています。

今後の保険適用に向けては、国内でのエビデンス創出に向けた前向き研究を行い、ERA の有用性を確認する必要があると考え、本試験では ERA 検査の結果に基づいて行った直近の胚移植の成績を評価する、という研究計画を立てております。

検査結果に関わらず、移植時期を調整しなければ、Receptive 群の方が、Non-Receptive 群に比べて胚移植あたりの妊娠率が高くなることが予想されますが、Non-Receptive 群の黄体ホルモン投与タイミングや胚移植のタイミングを調整することで

Receptive 群に近い妊娠率になることが想定されます。そのため、2群の Outcome に差が出ない状態になることが、ERA が有効であることの証明になると考えております。

2. p8 の主要評価項目には「ERA 実施直後の胚移植あたり妊娠率」という指標があり、ここからは ERA の結果が Receptive か Non Receptive にかかわらず胚移植を実施するようにも読めるのですが、こういった方法も実施されるのでしょうか。こちらであれば Receptive 群と Non Receptive 群で妊娠率等を比較することには意味があると思いますが、Non Receptive と分かっている胚移植を行うことは臨床的および倫理的な観点から問題はないのでしょうか。

【回答】

ERA の結果が Non Receptive であった場合は、移植する時期を調整した上で胚移植を行うため、Non Receptive の時期に胚移植を行うことは想定しておりません。

また「ERA 実施直後の胚移植あたり妊娠率」については、ERA の検査結果に基づいて実施した初回の胚移植における妊娠率、という意図となり、

- ① Receptive 群：検査周期同様に、黄体ホルモン投与開始日から 5 日目に胚移植を行う
- ② Early- Receptive 群または Late- Receptive 群：黄体ホルモン投与時間を±12 時間調整した上で移植を行う
- ③ Pre-Receptive 1Day 群：黄体ホルモン投与開始日から 6 日目に胚移植を行う
- ④ Pre-Receptive 2Day、Post-Receptive 群：検査時期をずらして再検し、①～③の結果が得られた場合は、その結果に基づいて移植を行う

という治療戦略により移植を行った場合の妊娠率等を検討致します。

3. 今回の研究においては、系列の 3 つのクリニックで多施設研究を行われる、ということですが、今回のデータ収集において一般化可能性を高めるために、もう少し多くの施設で共同してデータ収集をする方が良いと思うのですが、系列外の医療機関も含めた多施設共同研究は可能でしょうか？

【回答】

日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業において、「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（研究機関令和 3 年 4 月～令和 6 年 3 月）」という研究課題を採択いただいておりますが、その研究の一環として、令和 4～5 年度は JISART*加盟施設と共に前方視的コホート多施設共同研究を予定しております。ロードマップに当該多施設共同研究について追記致しました。

※ JISART：日本生殖補助医療標準化機構（不妊治療を専門とする 31 クリニックによって結成された一般社団法人

以上

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）

内容：

(先進性)

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。

(概要)

吸引用子宮カテーテルを用いて、子宮内膜を採取する。

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。

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。

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。

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。

(効果)

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。

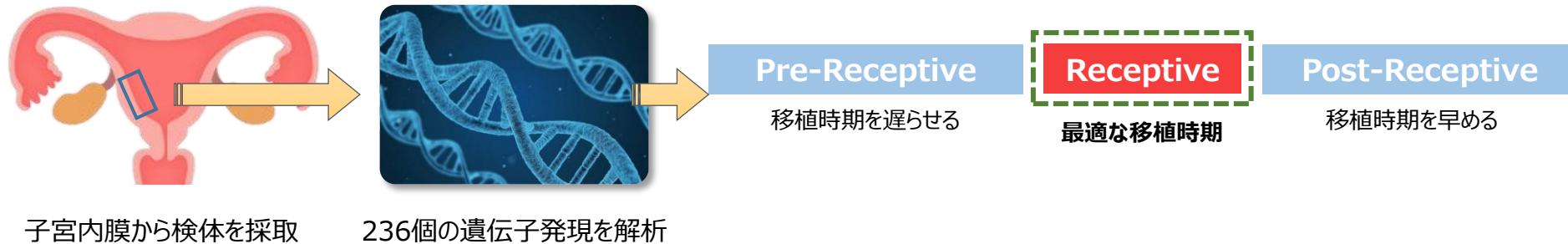
(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は 137,500 円である。

子宮内膜受容能検査(ERA)

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：400例
- 主要評価項目：ERA検査結果(Receptive/non-Receptive)および検出率、ERA実施直後の胚移植あたり妊娠率、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
- 副次評価項目：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)を行い、2回以上連続して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。

- 1) 重篤な合併症を有する症例
- 2) 子宮因子(子宮奇形、粘膜下筋腫)症例
- 3) 抗リン脂質抗体検査で異常がある症例
- 4) 夫婦いずれかに染色体検査で異常がある症例
- 5) 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
- 6) 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。

9 ※ 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。

【別添 1】「子宮内膜受容能検査(ERA)」の申請医療機関等(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・京野アートクリニック高輪

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「子宮内膜受容能検査(ERA)」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：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）

効能・効果：胚移植あたりの生産率、着床率、臨床妊娠率の上昇

【別添3】「子宮内膜受容能検査(ERA)」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

適格基準

- ・ 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)を行い、2回以上連続して妊娠反応が得られない症例

除外基準

- 1) 重篤な合併症を有する症例
- 2) 子宮因子(子宮奇形、粘膜下筋腫)症例
- 3) 抗リン脂質抗体検査で異常がある症例
- 4) 夫婦いずれかに染色体検査で異常がある症例
- 5) 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
- 6) その他、研究担当医師が適切ではないと判断した症例

【別添4】「子宮内膜受容能検査(ERA)」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

- ・ ERA 検査結果(Receptive/non-Receptive)および検出率
- ・ ERA 検査結果判明後の直近の胚移植あたり妊娠率(妊娠判定は胎囊の確認を以て妊娠とする)
- ・ ERA 実施後の症例あたり累積妊娠率(妊娠判定は胎囊の確認を以て妊娠とする)
- ・ 妊娠継続率
- ・ 流産率
- ・ 出生率

副次評価項目

- ・ AMH
- ・ BMI
- ・ 過去の出産歴
- ・ 不妊原因
- ・ 喫煙の有無
- ・ 不妊期間
- ・ ERA 実施前採卵回数
- ・ 移植回数
- ・ その際の移植胚情報と妊娠成績
- ・ ERA の方法 (HRT か自然周期か)
- ・ ERA の結果、採卵時及び移植時年齢
- ・ ERA 後の移植時の内膜厚
- ・ 移植胚

安全性評価

- ・ 流産率
- ・ 早産率
- ・ 異所性妊娠の発生率

【別添5】「子宮内膜受容能検査(ERA)」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：2022年4月から前方視的研究として当研究を開始する。

症例収集期間としては、2023年3月末までとし、2024年3月末までを解析期間とする。

予定症例数：400 症例

既実績のある症例数：約 1000 症例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本計画承認後、症例収集の期限は2023年3月末まであるいは上記目標症例数に達する日程のいずれか早い方とし、その後の解析は2024年3月末までとする。

検査結果に関わらず、移植時期を調整しなければ、Receptive 群の方が、Non-Receptive 群に比べて胚移植あたりの妊娠率が高くなることが予想されるが、Non-Receptive 群の黄体ホルモン投与タイミングや胚移植のタイミングを調整することで Receptive 群に近い妊娠率になることが想定される。そのため、2群の Outcome に差が出ない状態になることが、ERA が有効であることの証明になると考え、本研究では Receptive 群と Non-Receptive 群に分け、両群間に差がないかを確認する。

Simon C らの報告にもあるように、各群で 100 程度の N 数で比較検討しているものが多い。反復着床不全の患者の 25-30%が着床の窓がずれていると報告がされていることを加味して、Non-Receptive 群で 100 例を目標とする。そのため、全体では 400 症例が目標数となる。

【別添6】「子宮内膜受容能検査(ERA)」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

・子宮内膜の採取

当研究では、ホルモン補充周期を原則とする。ホルモン補充周期の場合は黄体ホルモン(P)投与開始日を0日として、5日目(P+5)に検査を実施する。検査当日に行うこととしては、子宮内膜の厚さの測定、ホルモン測定(E2、P)、子宮内膜採取(2回)とする。

・検査の実施

採取した内膜は、1つは検査会社に提出し、1つは従来の子宮内膜日付診および子宮内膜炎の有無を見るために病理検査に提出する。採取した子宮内膜の遺伝子発現のパターンから、提出した子宮内膜が着床に適切な時期(Receptive)なのか、不適切な時期(Non Receptive)なのかを判断する。なお、検査結果が出るまでには3週間前後の時間を要する。

・結果を受けての治療

子宮内膜の着床能力が Receptive の場合には、着床の時期は最適であることになるため、P+5 の時期に良好胚を移植する。Non Receptive と出た場合は、最適な移植時期を検査結果から算出し、黄体ホルモンの開始時期を調整し、最適なタイミングで時期に良好胚を移植する。

移植に用いる胚は Gardner 分類で 4BB 以上とする。融解胚移植はホルモン補充周期で行うこととし、この際使用する黄体ホルモン(P)は ERA 検査時と同じものを使用するのが好ましい。

・検査結果ごとの治療計画の概要

受容期の初期 (Early-Receptive 12時間後ろにズレ) =黄体ホルモン開始を要調整

受容期の後期 (Late-Receptive 12時間前にズレ) =黄体ホルモン開始を要調整

受容期前 (Pre-Receptive 1Day) =移植する時期を遅らせる必要あり

受容期前 (Pre-Receptive 2Day) =移植する時期を遅らせる必要あり 再検査推奨

受容期後 (Post-Receptive) =移植する時期を早める必要あり 再検査推奨

様式第9号

【別添7】「子宮内膜受容能検査(ERA)」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）

先進医療名及び適応症： 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）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科、産科、婦人科または女性診療科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医、かつ日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（産婦人科、産科、婦人科または女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・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 type="checkbox"/> 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）	<input type="checkbox"/> 要（胚を扱うことができる技術者）・不要
病床数	要（ ）床以上・ <input type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：緊急の場合その他当該療養について必要な場合に対応するため、他の保険医療機関との連携体制を整備していること。
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> 要（5症例以上）・不要

その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	
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。