

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	㊤. 妥当である。 ㊦. 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	㊤. 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。 ㊤. 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（社会的倫理的課題等）	㊤. 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。 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、 ㊤. 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	㊤. 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：      ㊤      ・ 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。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 横井 香平 先生

先進医療名： 子宮内細菌叢検査	
適応症： 慢性子宮内膜炎疑い	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
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（10）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）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
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（10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。
<b>III. その他の要件</b>	

## 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：子宮内細菌叢検査

令和4年1月29日

所属・氏名：神谷レディースクリニック

神谷 博文

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をお願いします。

1. 有効性及び安全性の評価において primary endpoint が「子宮内細菌叢の検出力」とあります。一方予定症例数の設定根拠では「継続妊娠率」を根拠に予定症例数設定が行われています。

前者を primary endpoint にするのであれば、予定症例設定は従来の「組織学・子宮鏡・細菌培養」などによる子宮内細菌叢の検出力の差に基づいて行われるべきかと考えますし、後者を根拠にするのであれば primary endpoint は「継続妊娠率」などの妊孕性の向上にすべきではないでしょうか。

### 【回答】

ご指摘を踏まえ、本検査の primary endpoint について再検討を行いました。再検討を行った結果、本検査により子宮内細菌叢の状態を把握した上で、医師が必要治療を検討し、必要な患者に適正な治療を提供することで妊娠率の向上が得られるかどうかの検証を目的として、Primary endpoint を継続妊娠率に修正したいと思います。

2. JISART 多施設共同研究において、細菌叢検査の検出精度 & プログラムの正常稼働試験を行っており、当該多施設共同研究で薬事承認に必要な分析性能試験が足るのであれば、本研究（神谷レディースクリニックが単施設で申請する研究）としては、Primary outcome を「子宮内細菌叢の検出力」とするのではなく、「継続妊娠率」などの妊孕性の向上にすべきではないでしょうか。

### 【回答】

先行して実施している当院を含んだ多施設共同研究（JISART：日本生殖補助医療標準化機関内で実施している研究）において、これまで1000検体以上を回収できていることから、まだ完全に解析は終了していないものの、当該先行研究においてARTを行う患者に対しての子宮内細菌叢の検出力は一定示されると判断しています。

故に指摘事項1への回答のとおり、本研究では primary endpoint を継続妊娠率とし、secondary endpoint を子宮内細菌叢の検出力と変更いたしました。

Secondary outcome に検出力を設定する理由は、背景因子がART以外に適応されても同様に子宮内細菌叢の検出は変わりなく行うことができるかどうか引き続き検討を

行うためです。

3. Primary endpoint を「継続妊娠率」などの妊孕性の向上にするのであれば、従来の「組織学・子宮鏡・細菌培養」などに基づいた治療介入と本法による治療介入との無作為比較試験を多施設で行うのが良いのではないのでしょうか。

【回答】

既存の慢性子宮内膜炎に係る検査における問題点として、検査の精度が指摘されており、具体的には、

- ① 組織学的検査では、検体採取のタイミングや検体を評価する病理医によって診断にばらつきが出る可能性が高いこと
- ② 子宮鏡検査では、施行する医師の主観的な判断となるため、医師により診断が変わる可能性があること

が指摘されております。

上記のとおり、施設や医師によって判断基準にばらつきがあることから、これまでの組織学的検査や子宮鏡検査を用いた慢性子宮内膜炎の診断に係る報告は、単施設研究での報告となっているのが現状かと考えます。

ご指摘のとおり、多施設共同研究によって検査の有効性を検証することは、エビデンスレベルの高い結果を出す上で必須と考えており、先行している JISART 多施設共同研究がそのような位置づけになるものと考えております。

他方で、本研究は、薬事承認に向けて、JISART 多施設共同研究の補足的なデータを収集することを目的としていることから、現時点においては新たな多施設共同研究の実施は検討しておりません。今後、JISART 多施設共同研究におけるデータの解析結果が、薬事承認申請に当たって十分ではなかった場合は、データの解析結果を踏まえて、新たな多施設共同研究の実施を検討したいと考えております。

以上

## 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 2

先進医療技術名：子宮内細菌叢検査

令和 4 年 1 月 29 日

所属・氏名：神谷レディースクリニック

神谷 博文

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. 先進医療実施届出書 9p「7-2. 予定の試験期間及び症例数」のところに、「①有効性が認められた事例」として3例、「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」として2例ご記載いただいております。

他方で、「既の実績のある症例数:630 症例」と記載がされており、多数の実績があるのであれば、「①有効性が認められた事例」及び「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」のところに、それぞれ大まかな例数を記載いただき、かつ可能な範囲で実際の事例の追記をお願いいたします。

### 【回答】

これまで 632 症例の検査を行い、その後 560 名が移植を行っています。そのうち 288 名の方で継続妊娠が成立し産科へ紹介となっております。検査後移植ができていない症例は子宮内細菌叢が改善しても移植可能な良好胚がない症例、または検査後に自然妊娠し他院へ紹介となった症例です。また子宮内細菌叢が改善しても、胚の年齢因子により着床しない（186 症例）、または染色体異常のために生化学的妊娠（55 症例）、流産（31 症例）となってしまう妊娠の継続がない症例かと考えられます。そのような場合には再度移植により妊娠を目指す治療の継続を行う場合と、年齢的に妊娠を目指すことを終了される方もおります。検査後に ART 以外での妊娠（タイミング療法、人工授精）での産科紹介症例が 8 症例ありました。

子宮内細菌叢検査を行い、抗菌薬を結果に応じて投与し、複数回検査を行っても子宮内環境の改善がない症例も 10%程度存在し、そのような症例については子宮内にラクトバチルス細菌叢が定着しにくい他の背景要因や存在している病原菌が抗菌薬に効きにくいバイオフィルムを有しているなどの可能性と考えております。

上記を踏まえ、大まかな症例数及び実際の事例について、実施届出書に追記しました。

2. 適格基準の＜対象者＞に、「以下のいずれかに該当するもの」として、4つの条件が記載されておりますが、今後エントリーされる症例はそれぞれどの程度の割合となると予想されておりますでしょうか？また4条件によって本技術の有効性が異なるとお考えでしょうか？

【回答】

今回の研究計画においては、ご指摘の4条件、

- ① 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 反復流産（過去2回以上の流産既往）
- ③ 細菌性膣炎難治症例や子宮鏡検査にて慢性子宮内膜炎の疑われる患者、
- ④ 原因不明不妊、年齢的な妊孕性低下が疑われ体外受精-胚移植を必要とする不妊症

について解析を行う予定としており、今後エントリーされる症例の割合は、過去の当院のデータからは、①が50%、②が30%、③が10%、④が10%程度と予想しております。

また、上記の4条件は患者背景がそれぞれ異なることから、本技術の有効性が異なると考えておりますが、この点を今回明らかとするため、それぞれの背景毎にサブグループ解析を行う予定としております。

3. Primary endpointとして「子宮内細菌の検出率」を記載されていますが、これはどのように算出されるのでしょうか？対象となる菌種のどれか一つでも検出されれば「検出」とカウントされるのでしょうか？

【回答】

本検査においては、子宮内膜細胞の検体量を基準として、検出される菌量が検体量に見合うものであるかどうかの評価を行った上で、菌種毎に菌量の解析（構成割合の解析）を行っております。ご指摘いただいた「子宮内細菌の検出率」については、ALICE検査では慢性子宮内膜炎の原因菌と考えられている9種類の菌種（Enterobacteriaceae 属の Esherichia と Klebsiella、Enterococcus、Chlamydia、Mycoplasma、Neiseria、Ureaplasma、Staphylococcus、Streptococcus の9種）が、計10%以上検出された場合に「検出」とカウントいたします。また慢性子宮内膜炎と関連性が論文にて複数報告されている Gardnerella 菌については EMMA 検査にて10%以上検出された場合に「検出」とカウントいたします。

4. 研究期間について: 予定試験期間が2022年4月~2023年3月まで(1年間)とされていますが、有効性評価における継続妊娠率などの評価は十分に行えるのでしょうか？

【回答】

これまで反復着床不全、反復流産の症例についてART症例をメインに集積しており、ART関連の症例は600症例ありますので、今後追加症例として150症例程度集し検証を行う予定です。毎月15症例程度検査を提出しておりますので、約1年の期間で評価可能と考えております。

以上



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>&lt;EMMA/ALICE の結果パターン&gt;</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。

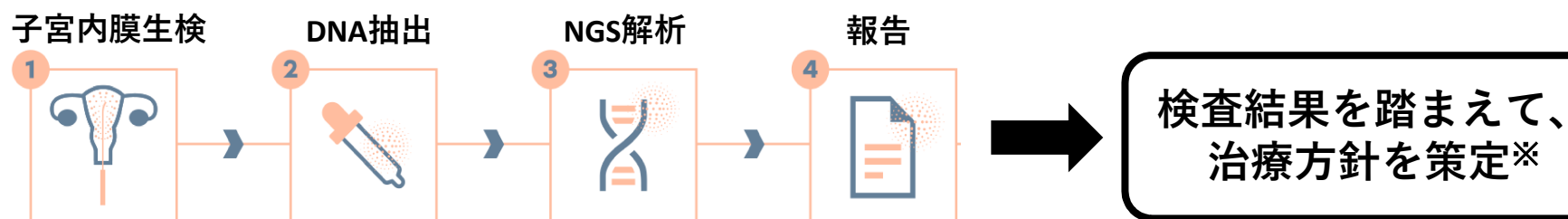
(先進医療にかかる費用)

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
- ・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)

**【別添 1】「子宮内細菌叢検査」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・神谷レディースクリニック

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添2】「子宮内細菌叢検査」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：慢性子宮内膜炎疑い

効能・効果：

慢性子宮内膜炎(Chronic Endometritis ; 以下 CE)や子宮内膜細菌叢の異常が原因不明不妊の一因として考えられている。CE の主たる原因は子宮腔における細菌感染であることから、診断及び治療を行う上で起炎菌の同定が第一歩となる。一方、子宮内に存在する細菌は腔内と比較し 10<sup>4</sup> 分の 1 程度も菌量が少ないため培養検査では 20-60%程度の細菌が培養不可能と報告されている。子宮内細菌叢検査 (EMMA/ALICE) では子宮内に存在する細菌を次世代シーケンサー技術 (NGS) による DNA 解析により、子宮内に存在する細菌を網羅的に調べる検査である。NGS による解析を用いた EMMA/ALICE により従来よりも子宮内の細菌環境に関して詳細な情報を得ること可能となると、CE の原因菌特定に有用と考えられる。原因菌が存在した場合には、結果に基づき、個別に治療が必要かどうかの判断が可能となる。これにより従来は C E と疑われるも、原因菌特定がないまま広域抗生剤使用を長期間行うことが一般治療とされている現状から脱却し、不必要な抗生剤投与を避けることができ、菌交代現象の回避、患者の身体的・経済的負担の軽減も得られると考えられる。

【別添3】「子宮内細菌叢検査」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

適格基準

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

- ・対象者) 以下のいずれかに該当する方
  - ・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
  - ・細菌性膣症難治症例
  - ・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（子宮形態異常や粘膜筋腫）を有し、未治療の症例

選定方法

- ・上記適格基準を満たし、本研究への参加を希望し文書または電子媒体等を通じて同意を得たもの。

#### 【別添4】「子宮内細菌叢検査」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

Primary endpoint：継続妊娠率

Secondary endpoint：

##### 【有効性評価】

- ①子宮内細菌叢の検出率
- 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  
の検証。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



【別添5】「子宮内細菌叢検査」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：2022年4月から2023年3月まで

予定症例数：150症例

既の実績のある症例数：632症例

<内訳>

移植済：560人

- ・ 妊娠、継続妊娠し、他院紹介：288人
- ・ 着床なし：188人
- ・ 生化学的妊娠：55人
- ・ 流産：31人

移植未施行：64人

タイミング指導、人工授精での妊娠継続：8人

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

事前研究として検査施行群と検査未施行群の検査提案後の凍結胚移植2回の累積妊娠率を比較した場合、検査施行群の継続妊娠率55%に対し、検査未施行群の妊娠率は29%であった。この検査効果について検査の有効性を確認できるサンプルサイズとしてはアルファエラー5%、検出率80%とした場合のサンプルサイズは112症例要する。研究開始後のDrop outが20%生じるとすると必要症例数は134症例となるため150症例を目標症例数と設定した。

## 【別添6】「子宮内細菌叢検査」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

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。

採取した内膜組織より 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。

結果に基づき、子宮内環境の適正化のために抗菌剤が必要とされる群については、検出細菌に応じた適正抗菌剤の使用を行うことで、患者の耐性菌出現など抗生剤濫用による将来的なリスクを回避する。

【別添7】「子宮内細菌叢検査」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（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症： 子宮内細菌叢検査 適応症：慢性子宮内膜炎疑い	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
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（10）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）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
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（10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）	
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <b>不要</b>
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。