

## 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	子宮内フローラ検査
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 checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input 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 checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input 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	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。 <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： <input checked="" type="radio"/> 適 <input type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント： 安全な検査であること、検査の結果に基づく対処法も臨床上の安全性が確立されているものであることから、本研究にて、妊娠率、継続妊娠率の改善が証明されたなら、保険収載が妥当と考えます。



<p>総 評</p>	<p>総合判定：      ㊟・条件付き適・否</p> <p>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。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期待される。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。今後は疾患別、病態別にデータを集積し、患者を選択して本技術を活用してゆくことでより効率的な運用が可能と思われる。</p>
----------------	--

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： 福井 次矢 先生

先進医療名：子宮内フローラ検査	
適応症：不妊症（これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る）、慢性子宮内膜炎疑い又は難治性細菌性膣症	
<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 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>	

## 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)・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△科医師が〇名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

## 先進医療会議からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：子宮内フローラ検査

令和4年4月12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. 実施届出書、研究計画書について

主要評価項目は「子宮内フローラ検査の検出率、子宮内細菌叢プロファイル」ではなく、妊娠に関するアウトカム(着床率や妊娠率の向上など)とすべきではないでしょうか。また、検査結果ごとの対処方針(プロバイオティクス、治療など)も明示しておくべきと考えます。

以上を、踏まえまして、実施届出書、研究計画書の該当項目を修正できますでしょうか。

### 【回答】

ご指摘いただいた内容を踏まえて、本検査の主要評価項目について再検討致しました。結果、フローラ検査の検出率及び子宮内細菌叢プロファイルについては副次評価項目とし、「妊娠率・継続妊娠率(12週まで)・細菌叢異常の場合の加療内容」を主要評価項目と致します。

また、検査結果毎の対処法に関しても追記し、「検出された菌に対して治療介入が必要と判断した場合、最適な抗菌薬(グラム陰性菌に対してはシプロフロキサシン等、グラム陽性菌に対してはアモキシシリン等)を処方し、その後に膣内プロバイオティクスを投与して子宮内環境の改善を図る。」と修正させていただきます。

以上

## 先進医療会議からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：子宮内フローラ検査

令和4年4月13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. 実施届出書、研究計画書、ロードマップについて

主要評価項目として、「妊娠率、継続妊娠率、細菌叢異常の場合の加療内容」が挙げられていますが、主要評価項目としては「妊娠率、継続妊娠率」のみとして、「細菌叢異常の場合の加療内容」は副次項目に移し、評価の対象となる用語、遵守率を加えて、「細菌叢異常の場合の加療遵守率」としたらいかがでしょうか？

以上を、踏まえまして、実施届出書、研究計画書、ロードマップの該当項目を修正できますでしょうか。

### 【回答】

ご指摘いただいた内容を踏まえて、主要評価項目に関しては「妊娠率・継続妊娠率」のみと致します。また、「細菌叢異常の場合の加療内容」は副次項目に移し、対象となる用語や遵守率等の必要事項を記載させていただきます。これらの事項に関しては、現在検査担当者より情報を収集しており、修正中でございます。追って、変更した実施届出書、研究計画書を送付させていただきます。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮内フローラ検査
適応症：不妊症（これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る）、慢性子宮内膜炎疑い又は難治性細菌性膣症
内容： （先進性） 次世代シーケンサー（new generation sequencer : NGS）を用いた、子宮内腔液に含まれる細菌の 16S リボソーム RNA 解析により、通常の培養検査または、子宮鏡、病理学的検査では困難な子宮内細菌叢の正確な把握が可能である。結果に基づいて治療を行うことで着床率や生児獲得率が改善する可能性がある。  （概要） 子宮内膜細胞採取器具を用いて、自然周期では黄体期に、ホルモン補充ではプロゲステロン投与後 5-6 日目に子宮内膜を含む子宮内腔液を採取する。 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、その他細菌叢の分布を明らかにする。  （効果） 子宮内細菌叢の正確な把握が可能となる。 検査結果については、Lactobacillus 属が 90%以上を正常、90%以下を異常とする。  （先進医療にかかる費用） 先進医療に係る費用は 44,000 円である。

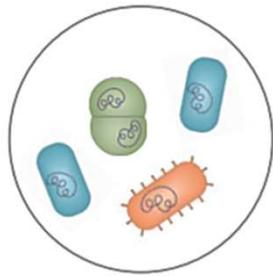
# 子宮内フローラ検査

次世代シーケンサー解析により、子宮内細菌叢の網羅的な菌コミュニティを調べる。

## ●フローラ検査の流れ



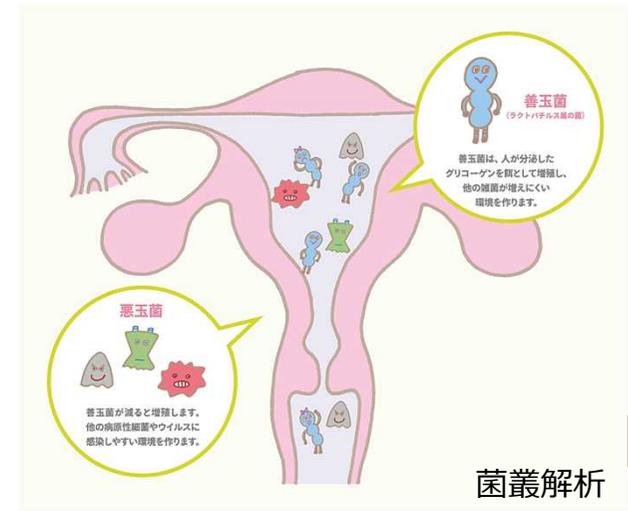
子宮内 or 膣内から検体採取



細菌の16S rRNA領域を増幅



次世代シーケンサー解析

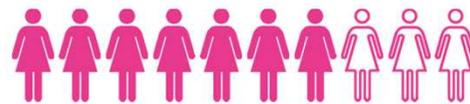


菌叢解析

## ●子宮内フローラ検査実施のメリット

1. 着床率・妊娠率の向上
2. 早産予防
3. 細菌性疾患の症状改善の可能性

子宮内フローラ正常群

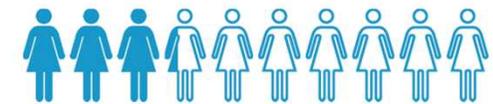


70.6%



58.8%

子宮内フローラ異常群



33.3%



6.7%

妊娠率

生児  
獲得率

Varinosホームページより引用

# 薬事承認申請までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内フローラ検査

試験薬または試験機器：子宮内フローラ検査プログラムシステム（仮称）

先進医療での適応疾患：反復着床不全、反復流産、細菌性膣症難治症例、子宮鏡検査にて慢性子宮内膜炎が疑われる症例

## 臨床研究

- ・ 試験名：Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure.
- ・ 試験デザイン：前向き縦断研究
- ・ 期間：記載なし
- ・ 被験者数：35例
- ・ 結果の概要：ラクトバチルス属の占有率が90%以上（LDM群）と90%未満（NLDM群）で比較し、着床率 [60.7% vs 23.3% (P=0.02)]、妊娠率 [70.6% vs 33.3% (P=0.03)]、妊娠継続率 [58.8% vs 13.3% (P=0.02)]、生児獲得率 [58.8% vs 6.7% (P=0.002)]となっており統計上有意な差がみられた。

## 先進医療

- ・ 試験名：子宮内細菌叢検査の有用性確認のための前向き研究
- ・ 試験デザイン：前向き試験
- ・ 期間：2022年4月～2025年12月末
- ・ 被験者数：170例
- ・ 主要評価項目：妊娠率、妊娠継続率（12週まで）
- ・ 副次評価項目：子宮内フローラ検査の検出率、子宮内細菌叢プロファイル※特定の菌株の有無など含む、細菌叢異常の場合の加療内容、出生率、流産率、BMI、過去の出産歴などと細菌叢の相関関係

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：対象は女性の年齢が42歳以下で、以下条件のいずれかに該当する症例とする。

- ・ 過去に2回以上胚移植を行うものの妊娠判定が陰性である
- ・ 過去に2回以上の流産経験がある
- ・ 細菌性膣症の難治症例
- ・ 子宮鏡検査にて慢性子宮内膜炎が疑われる症例
- ・ 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) 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：子宮内腔液の採取を行うことによる擦過やそれによる炎症

## 分析性能試験

- ・ 試験名：子宮内フローラ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、室内再現精度に関する評価
- ・ 標準物質：予め決められた比率にて混合された、ラクトバチルス属を含む細菌カクテル

## 欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無） 進行中の臨床試験（無）

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。

**【別添 1】「子宮内フローラ検査」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・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】「子宮内フローラ検査」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：不妊症（これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る）、慢性子宮内膜炎疑い又は難治性細菌性膣症

効能・効果：子宮内細菌叢プロファイルの把握。異常である場合、加療後の着床率の上昇、臨床的妊娠率の上昇、生産率の上昇

【別添3】「子宮内フローラ検査」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

対象は女性の年齢が42歳以下であり、以下いずれかの条件に該当する症例とする。

- ・A群) 過去に2回以上胚移植を行うものの妊娠判定が陰性である
- ・B群) 過去に2回以上流産経験がある
- ・C群) 子宮鏡検査にて慢性子宮内膜炎が疑われる
- ・D群) 細菌性膣症の難治症例

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) その他、研究担当医師が適切ではないと判断した症例

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】「子宮内フローラ検査」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

- ・細菌叢異常の場合の加療内容
- ・妊娠率(妊娠判定は胎嚢の確認を以て妊娠とする)
- ・妊娠継続率(12週まで)

副次評価項目

- ・子宮内フローラ検査の検出率
- ・子宮内細菌叢プロファイル
  - ※特定の菌株の有無含む
- ・流産率
- ・出生率

以下既往歴と子宮内細菌叢の相関を解析する

- ・BMI
- ・過去の出産歴
- ・不妊原因
- ・喫煙の有無
- ・飲酒の有無

安全性評価

- ・流産率
- ・早産率
- ・異所性妊娠の発生率

【別添5】「子宮内フローラ検査」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：承認後、2022年12月末まで症例収集期間とし、2023年12月末までを解析期間とする。

※ 中間解析：目標症例数が50%に達した時点で解析を行う。

予定症例数：A群、B群、C群は各50症例、D群は20症例

既の実績のある症例数：約400症例

①有効性が認められた事例

区分	病名	IVF 治療期間	転帰	治療経過
整理番号 1	反復不成功	(自) 2019年2月6日 (至) 2021年3月2日	分娩	採卵、BL9個凍結、二回FBT不成功(化学妊娠)、一回初期流産、2020/4/25 RIF検査(ERA以外)、LB61.7%、Atopobium 14.2%のためフラジール4T/day×7日間、Medigyne 10日間、治療介入翌周期の自然FBTで妊娠、出産
年齢 34歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				
整理番号 2	反復不成功、内膜症、腺筋症	(自) 2019年9月23日 (至) 2020年11月16日	分娩	採卵、BL5個凍結、二回FBT不成功(化学妊娠、妊娠せず)、2020/1/24 RIF検査、LB3.5%、gardnerella 48.8%のためフラジール4T/day×7日間のちMedigyne 10日間、ERA(P+11h)、治療介入翌周期のFBTで妊娠出産
年齢 35歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				
整理番号 3	反復不成功	(自) 2019年7月10日 (至) 2020年9月12日	分娩	採卵、BL7個凍結、二回FBT不成功(妊娠せず、妊娠せず)、2019/9/26 RIF検査、LB1.2%、gardnerella 56.4%、E coli 22.7%のためフラジール膣錠1T/day×14日間、P+147h、治療介入翌周期のFBTで妊娠出産
年齢 30歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				

他 例 (病名ごとに記載すること)

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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	判定不能	(自) 20年 10 月 19日 (至) 年 月 日	分娩	菌量不足と判断し、善玉菌のサプリメント接種を推奨。その後、採卵-胚移植を行い、妊娠・出産
年齢 40歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				
整理番号 2	判定不能	(自) 20年 10 月 27日 (至) 年 月 日	分娩	菌量不足と判断し、善玉菌のサプリメント接種を推奨。その後、採卵-胚移植を行い、妊娠・出産
年齢 34歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女				

整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：  
 先行報告では、30 症例程度での有意差を確認していることから、A-C 群は 50 症例とした。  
 D 群については、先行研究はなく、実際の臨床で遭遇する症例も少ないため、実際に当院の診療実績から算出した。

## 【別添6】「子宮内フローラ検査」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

子宮内膜細胞採取器具を用いて、自然周期では黄体期に、ホルモン補充ではプロゲステロン投与後 5-6 日目に子宮内膜を含む子宮内腔液を採取する。

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、その他細菌叢の分布を明らかにする。

検出された菌に対して治療介入が必要と判断した場合、最適な抗菌薬（グラム陰性菌に対してはシプロフロキサシン等、グラム陽性菌に対してはアモキシシリン等）を処方し、その後に腔内プロバイオティクスを投与して子宮内環境の改善を図る。

【別添7】「子宮内フローラ検査」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： 子宮内フローラ検査 適応症：不妊症（これまで反復して着床・妊娠に至らないものに限る）、慢性子宮内膜炎疑い又は難治性細菌性膣症	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （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"/> （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"/> （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
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"/>
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"/> （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"/> ・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"/> 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"/> （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"/>
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/>
当直体制	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/>
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> ・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"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・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"/> ・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (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)・ <input checked="" type="checkbox"/>
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。