

第109回先進医療会議(令和4年4月14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)
348	子宮内フローラ検査	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	京野アートクリ ニック高輪	4万4千円	-	-	R4.3.2	適	別紙資料1

※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： 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 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 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	<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： <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。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術専門委員： 村田 満 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名称	子宮内フローラ検査
適 応 症	㊶. 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。 ㊳. 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） ㊳. 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 度 成 熟 度	㊶. 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 的 問 題 等)	㊶. 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。 ㊳. 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。 ㊳. やや効率的。 C. 効率は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	㊶. 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。

<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 80%以上を正常、80%未満を異常とする。 （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。

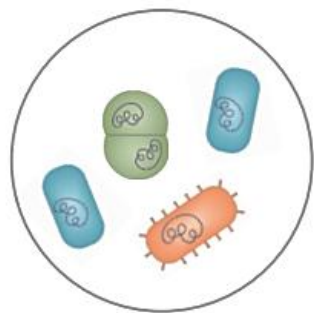
子宮内フローラ検査

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



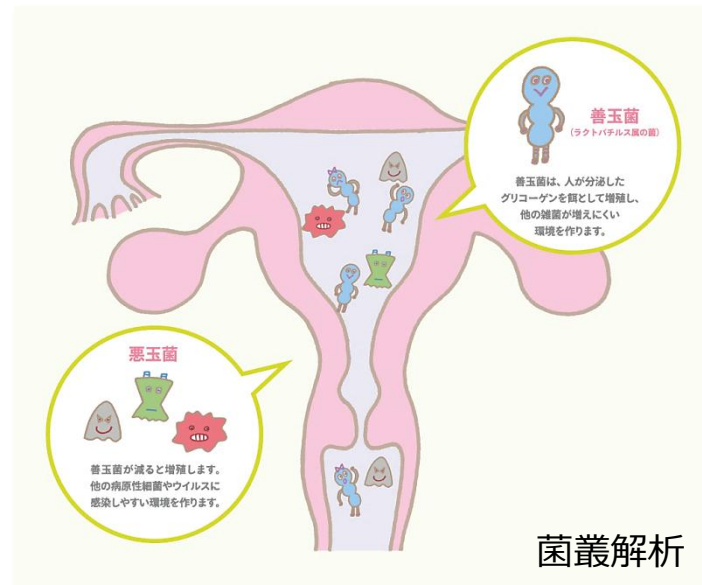
子宮内 or 膣内から検体採取



細菌の16S rRNA領域を増幅



次世代シーケンサー解析



●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%

6

妊娠率

子宮内フローラ異常群



33.3%



6.7%

生児
獲得率

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。