



当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 竹内 勤 先生

先進医療名：子宮内膜胚受容期検査 ERPeak	
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（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	審査開催の条件：倫理委員会が設置されており、必要な場合い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）・ <input type="checkbox"/> 不要

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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」の欄を記載すること。

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：子宮内膜胚受容期検査 ERpeak

令和4年 6月 27日

所属・氏名：リプロダクションクリニック東京・大原康弘

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. 実施届出書及び説明同意文書について

実施届出書には、申請医療機関名として「リプロダクションクリニック東京」とありますが、説明文書においては、2ページの3)結果の提供の項目に、「リプロダクションクリニック東京及び大阪を受診した際に、結果を担当医師よりご説明します。」とあります。

この「リプロダクションクリニック東京」という組織の中に、東京と大阪のクリニックが存在するのでしょうか？ここは、実施計画と明らかに齟齬があります。実際の先進医療を行う場所を、特定してください。このようなクリニックでは、全国に診療施設を有しているケースがあり、同一の法人の基で経営され、あたかも一つの診療施設であるかの様なケースが見受けられるかと思えます。今回の申請が、どのような診療場面、診療所を考えているのかを明確にしてください。

上記の質問に回答いただき、該当する実施届出書や説明同意文書などを修正してください。

【回答】ご指摘いただき、ありがとうございます。リプロダクションクリニック東京とリプロダクションクリニック大阪は別のクリニックとなりますので、実際の先進医療を行う場所はリプロダクションクリニック東京といたします。該当箇所は全てリプロダクションクリニック東京で統一させていただきます。

2. 実施届出書について

届出書3ページ目(様式2号)の「医療安全対策」欄には、「医療安全責任者」に加えて、例えば、「医療安全管理者」や「医薬品医療機器管理担当」など各者の役割が記載いただく必要があると思えます。修正してください。

【回答】ご指摘、ありがとうございます。修正追記いたしましたので、ご確認をお願いいたします。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：子宮内膜胚受容期検査 (ERPeak)

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)

子宮内膜が胚の着床を受け入れられる状態(すなわち受容期)にある短い期間のことを、着床の窓といい、これまでは主に病理組織学的により評価されてきたが、正確に着床の窓を捉えることは困難であった。近年の遺伝子解析技術の進歩によって、子宮内膜の遺伝子発現パターンを用いて、着床の窓を推測できるようになり、子宮内膜受容能検査が開発された。2011年にスペイン Igenomics 社の Endometrial receptivity array (ERA)が検査可能となり、病理組織学的評価より優れていることを示した。また、ドナー卵子による胚移植不成功の患者に ERA 検査を行い、着床の窓が開いている時期に合わせた胚移植 (pET, personalized ET) を行ったところ、有意に臨床的妊娠率が上昇した。これら一連の報告はこれまでの生殖医療の発展の中でも極めて重要なものであるが、更なる診断精度向上が求められている。

最近アメリカ Cooper Surgical 社の ERPeakSM検査が本邦でも施行可能となった。ERA は next-generation sequencing を用いて解析しているが、ERPeakSMでは RT-qPCR を用いており、また ERA は 248 の解析遺伝子数であるのに対し、ERPeakSMは着床の窓の鍵となる 48 の遺伝子に的を絞ることで、ノイズが少なくなり、診断精度向上を期待でき、実際に再検査率が低いとされる。

そこで本研究は、新たな子宮内膜胚受容能検査である ERPeakSM 検査の結果をもとに行なった pET が妊娠予後改善に寄与するかを検討し、新たな子宮内膜胚受容期検査の有効性を検証することを目的とする。

(概要)

- 1) 対象：反復着床不全の患者、また卵巣機能不全や高齢など貴重胚移植予定患者にも適応とする。
- 2) 実施方法：通常診療として実施されるホルモン補充による凍結融解胚移植のプロトコール通りに内膜環境を整え、黄体ホルモン補充開始日を P+0 とすると、着床の窓の期間に発現する Receptive 遺伝子があるとされる P+5 にエンドサクション(八光)等による内膜採取を行う。ERPeakSM の結果判定は、pre-receptive(受容期前)、receptive(受容期)、post-receptive(受容期後)、non-receptive(非受容期)の 4 段階評価であり、その ERPeakSM 解析結果をもとに、次周期以降に着床の窓に合わせた胚移植 (personalized embryo transfer, pET)を施行し、妊娠の有無を判定する。
- 3) 分析結果の評価とその後の移植計画策定
この手技を用いた群と用いなかった患者群を比較し、その臨床的妊娠率、生産率等を比較する。

(効果)

胚移植あたりの臨床妊娠率、生産率の上昇および流産率の低下

(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は 137,869 円である。

ERPeakによる子宮内膜胚受容期検査

【概要】

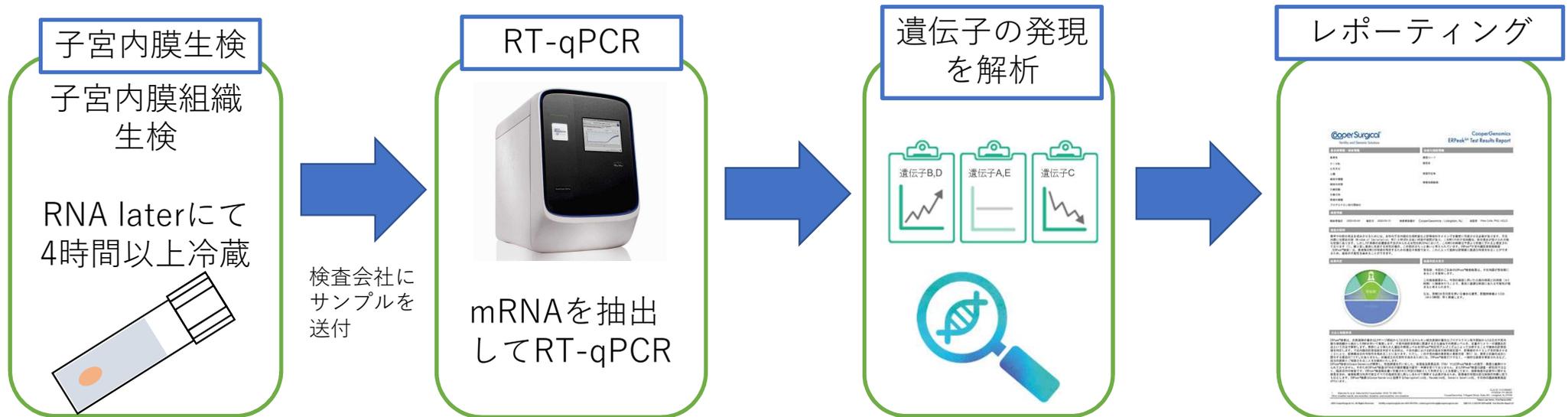
本技術は、子宮内膜を生検し、RT-qPCRを用いて着床期に特異的に変化する48種類の遺伝子発現を調べ、着床の窓（Window of implantation）を特定する検査である。

検査結果は、pre-receptive(受容期前)、receptive(受容期)、post-receptive(受容期後)、non-receptive(非受容期)の4段階で評価がされる。

【期待される効能】

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。

また、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。



保険適用申請までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜胚受容期検査（ERPeak）

試験薬または試験機器：ERPeakプログラム（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：Clinical relevance of a newly developed endometrial receptivity test for patients with recurrent implantation failure in Japan
- ・ 試験デザイン：後方視的コホート研究（傾向スコア・マッチング）
- ・ 期間：2019年4月～2020年6月
- ・ 被験者数：550例
- ・ 結果の概要：反復着床不全患者において、子宮内膜胚受容期検査であるERPeakSM検査の結果に従って胚移植を行った群は、ERPeakSM検査を施行しなかった群に比較し、臨床的妊娠率、生産率の有意な上昇及び流産率の有意な低下を認めた。

先進医療

- ・ 試験名：子宮内膜胚受容期検査によるpersonalized embryo transfer
- ・ 試験デザイン：前方視的研究（非ランダム化比較試験）
- ・ 期間：2022年4月～2023年1月31日
- ・ 被験者数：600例
- ・ 主要評価項目：
胚移植あたりの生産率
- ・ 副次評価項目：
胚移植あたりの臨床妊娠率、流産率

薬事承認

当該先進医療における

選択基準：対象は以下のいずれかの条件を満たす症例とする。

- 1) 過去に形態良好胚盤胞（Gardner分類3BB以上）を含んだ3回以上の胚移植で妊娠反応が得られない症例
- 2) 卵巣機能不全（採卵前のAMH \leq 1.1ng/ml）の症例
- 3) 胚移植時の年齢が35歳以上
- 4) 複数回の採卵を繰り返しているが、凍結受精胚を3つ以下しか有しない症例

除外基準：以下のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 同意が得られない者。
- 2) その他、研究責任者・研究分担者が不適と認めた者。

予想される有害事象：子宮内感染、子宮穿孔等

医療機器該当性

- ・ 2019年3月12日 PMDA医療機器簡易相談。本技術概要説明
- ・ 2019年6月9日 当該技術についての説明を医療機器審査課に説明。

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】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」の申請医療機関等（申請書類より
抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・リプロダクションクリニック東京

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

**【別添 2】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」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：

胚移植あたりの着床率、臨床妊娠率、生産率の上昇および流産率の低下

**【別添 3】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」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

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）のうち、以下のいずれかの条件を満たす症例。

1) 形態良好胚盤胞（Gardner 分類 3BB 以上）を含んだ 3 回以上の胚移植で妊娠反応が得られない症例、反復着床不全の患者。

2) 卵巣機能不全（AMH \leq 1.1ng/ml）

3) 高齢患者（胚移植時の年齢が 35 歳以上）

4) 貴重胚移植の症例（複数回の採卵を繰り返しているが、凍結受精胚を 3 つ以下しか有しない症例

除外基準：同意が得られない者。その他、研究責任者・研究分担者が不適と認めた者。

【別添 4】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」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 Outcome：胚移植あたりの生産率（同時期に ERPeakSM 検査をせずに移植した反復着床不全患者と比較）

Secondary outcome：胚移植あたりの臨床妊娠率、流産率（同時期に ERPeakSM 検査をせずに移植した反復着床不全患者と比較）

安全性評価：治療を要する感染症の発生頻度、子宮穿孔の発生頻度

多変量解析において、独立変数として、採卵時年齢、AMH、BMI、妊娠歴、分娩歴、不妊期間、不妊原因、既往移植回数、移植胚数、移植時子宮内膜厚などを検討する。

【別添5】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」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1日～2023年1月31日

予定症例数：600 症例

既の実績のある症例数 1000 症例

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	反復着床不全	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	出産	第一子は通常のタイミングでの胚移植で妊娠出産するも、第二子希望で3回移植するも妊娠せず。ERPeak 検査で着床の窓がずれており、検査通りに移植して妊娠成立し、出産に至った。
年齢 39 歳 性別 女				
整理番号 2	反復着床不全	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	出産	他院で7回移植、当院で3回移植するも妊娠成立せず。ERPeak 検査で着床の窓を調整し、1回目の移植で妊娠し出産に至った。
年齢 36 歳 性別 女				
整理番号 3	反復着床不全	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	妊娠	前医で既存の着床の窓検査である ERA 実施後に ERA 通りに移植5回するも妊娠成立せず。当院で ERPeak 検査行い、ERA の検査と異なる結果であり、ERPeak 通りに移植して妊娠に至った。
年齢 39 歳 性別 女				

他、反復着床不全や高齢患者、卵巣機能不全患者など 700 例が ERPeak 検査後に妊娠成立している。

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	反復着床不全	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	妊娠せず	他院で10回移植、当院で3回移植するも妊娠成立せず。ERPeak 検査で着床の窓を調整後移植3回するも妊娠成立せず。
年齢 41 歳 性別 女				
整理番号 2	反復着床不全	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	妊娠せず	他院で4回移植、当院で1回移植するも妊娠成立せず。ERPeak 検査では前医での ERA と同様の結果であり、検査通りに移植3回するも妊娠成立せず。
年齢 47 歳 性別 女				
整理番号 3	反復着床不全	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	流産	他院で2回移植、当院で1回移植するも妊娠成立せず。ERPeak 検査で着床の窓のずれあり、検査通りに移植3回し妊娠成立せず、希望で再度 ERPeak 検査を実施するも1回目と同様の結果であり、検査通りに移植し、妊娠成立したが流産となった。
年齢 37 歳 性別 女				

他、反復着床不全や高齢患者、卵巣機能不全患者など 300 例以上 ERPeak 検査しているが妊娠継続せず。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

目標症例は 600 症例を予定している。当院での反復着床不全の患者は年間で約 1000 例であり、本研究への参加を希望する患者はその約半数であることが予測される。また、600 症例のうち、着床の窓がずれている患者で検査通りに実際に移植する患者数はおよそ 200 症例と考えられ、多変量解析のため、独立変数として 10 因子を検討しており、予定症例数をこの数値に設定した。

【別添6】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

通常診療として実施されるホルモン補充による凍結融解胚移植のプロトコール通りに内膜環境を整え、黄体ホルモン補充開始日を P+0 とすると、着床の窓の期間に発現する Receptive 遺伝子があるとされる P+5 にエンドサクション(八光)等による内膜採取を行う。採取した子宮内膜に対して RT-qPCR を用いて着床期に特異的に変化する 48 種類の遺伝子発現を調べ、人工知能による主成分分析により、pre-receptive(受容期前)、receptive(受容期)、post-receptive(受容期後)、non-receptive(非受容期)のいずれかに分類し、着床の窓 (Window of implantation)を特定する。ERPeakSM解析結果をもとに、次周期以降に着床の窓に合わせた胚移植(personalized embryo transfer, pET)を施行し、妊娠の有無を判定する。

【別添7】「子宮内膜胚受容期検査 ERPeak」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： 子宮内膜胚受容期検査 ERPeak	
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（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	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	

セツ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。