

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年11月28日(28.11.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/242172 A1

(51) 国際特許分類:
A61B 10/00 (2006.01) A61B 5/0538 (2021.01)
(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/019026
(22) 国際出願日: 2024年5月23日(23.05.2024)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願 2023-084900 2023年5月23日(23.05.2023) JP
(71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).

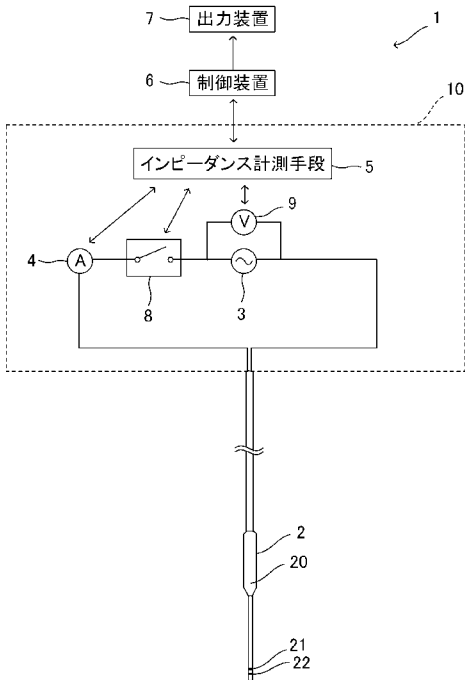
(72) 発明者: 中村 仁美 (NAKAMURA Hitomi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 木村 正 (KIMURA Tadashi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 細野 剛良 (HOSONO Takayoshi); 〒5728530 大阪府寝屋川市初町1番8号 学校法人大阪電気通信大学内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人 I P R コンサルタント (IPR CONSULTANT PPC); 〒5300001 大阪府大阪市北区梅田1丁目12番12号 東京建物梅田ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR PREDICTING ABILITY TO IMPLANT IN UTERUS AND ESTIMATING DELIVERY TIMING

(54) 発明の名称: 子宮の着床能の予測及び分娩時期の推定のための装置及び方法



5 Impedance measurement means
6 Control device
7 Output device

(57) Abstract: The present invention provides a device and a method for predicting the ability to implant in the uterus of a mother, and a device and a method for estimating delivery timing. This device for predicting the ability to implant in the uterus of a subject comprises: an electrode that is inserted up to a position which is either in the uterine cavity or intravaginal cavity of the subject; a measurement means for measuring the bioelectrical impedance at the position; and a prediction means for predicting the ability to implant, using the measured bioelectrical impedance value as an index. A

[続葉有]



BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4. 17に規定する申立て:

- 一 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4. 17(v))

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

device for estimating the delivery timing of the subject according to the present invention comprises: an electrode that is brought into contact with the mucosal epithelium at a position in the uterine cavity or intravaginal cavity of the subject; a measuring means of measuring the bioelectric impedance generated between the electrode and the mucosal epithelium; and an estimation means of estimating the delivery timing of the subject using the measured value of the bioelectric impedance as an index.

(57) 要約: 本発明は、母体の子宮の着床能を予測する装置及び方法と、分娩時期を推定する装置及び方法と、を提供する。本発明の被験者の子宮の着床能を予測するための装置は、前記被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置まで挿入される電極と、前記位置における生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、計測された生体電気インピーダンス値を指標として前記着床能を予測する予測手段と、を具備する。また、本発明の被験者の分娩時期を推定するための装置は、前記被験者の子宮腔及び腔内腔のいずれかの位置における粘膜上皮に接触される電極と、前記電極と前記粘膜上皮との間に発生する生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、前記生体電気インピーダンスの計測値を指標として前記被験者の分娩時期を推定する推定手段と、を具備する。

明 細 書

発明の名称：

子宮の着床能の予測及び分娩時期の推定のための装置及び方法

技術分野

[0001] 本発明は、受精卵が子宮に着床する母体の受容能力（子宮の着床能）を予測するための装置及び方法並びに分娩時期を推定するための装置及び方法に関する。

背景技術

[0002] ヒトの不妊症は、１年間避妊せずに性交をして受胎しないこととして定義される。現在、生殖年齢のカップル全体の１０～１５％が不妊症に悩んでいると言われている。近年、女性の社会進出にともなう晩婚化及び晩産化、また性感染症の蔓延などにより、不妊症は増加傾向にあると考えられている。

[0003] 女性側の不妊症の原因として、卵巣（排卵）に原因があるもの、卵管（卵子の輸送）に問題があるもの、及び、原因不明のものが挙げられる。そして、原因不明の不妊症の多くが着床不全によるものと考えられている。

ここで、「着床」とは、受精卵（胚）が子宮内膜に接着、浸潤していく過程の事をいい、医学的にはこの時点で妊娠が成立したと定義される。この着床の過程において受け入れ側の子宮内膜に何らかの問題があり、結果的に着床しない事を「着床不全」という。つまり、「着床不全」とは、受精が成立して正常に発育した胚が子宮内腔まで移動するものの、正常に着床が起こらない状態をいう。

[0004] ヒトの着床現象はホルモン環境、子宮内膜の機能、及び形態といった３つの因子により制御されているという概念のもとに、（１）血中プロゲステロンレベルの検索、（２）超音波診断装置を用いた子宮内膜の厚さの測定、及び、（３）子宮内膜の組織の採取及び組織学的検討が実施されてきた。上記（３）の方法は、それが高い侵襲性を伴うこと、また、月経周期ごとに子宮内膜の着床能が変化するのにもかかわらず前方視的な検索ではないことから、現在臨床

において日常的には行われていない。

上記（１）及び（２）の方法は、現在でも臨床の場において日常的に行われている。しかし、上記（１）及び（２）の方法は、前方視的に子宮の着床能を評価するのに不十分であると報告されている。また、これらの方法では、日常的にこれらパラメーターに問題がないにも拘らず妊娠に至らない症例があまりに多い。

[0005] 体外授精胚移植術は、現在の不妊治療において一般的な選択肢の一つになって久しいが、妊娠率は母体年齢により大きな差があるものの世界的にも約 20－30%と、十分な治療効率とは言い難い。

妊娠までの過程として大まかには（i）排卵、（ii）受精、及び（iii）着床がある。しかしながら現在の不妊治療において、上記（i）及び（ii）について何かしら問題がある場合、診断方法及び治療方法があるものの、上記（i ii）に関しては診断方法すらないのが現状である。

また体外授精胚移植術において、83%－89%の胚は体外で発育することができるのにもかかわらず、妊娠に至らない。その原因の1／3は胚自身に原因があると考えられているが、残りの2／3は受け入れ側の子宮に問題がある、いわゆる着床不全が原因であると考えられている。

これらのことから、現在の不妊治療において、着床不全の診断及び治療が求められている。体外受精の低い成功率は、しばしば不妊症に悩む夫婦に過度の経済的及び精神的・肉体的負担をもたらすことになる。周産期予後まで考慮すると、挙児を希望する夫婦にできるだけ早く妊娠してもらうことが必要であり、そのためにも効率的な不妊治療が望まれる。

すなわち、月経周期ごとに前方視的に子宮の着床能を評価することで、その月経周期にあった治療及び効率的な治療を提供することができ、したがって患者の肉体的・身体的及び経済的な負担を軽減できるのである。

[0006] このように、現在の不妊治療において、着床不全の診断及び治療が求められているにもかかわらず、実際には前方視的に子宮の着床能を評価できるような手法が実用化されておらず、着床不全に対する診断手法が確立されてい

いのが現状である。

[0007] これに対して、ラットの腔粘膜インピーダンスが非妊娠時の発情前期に高値を示すことから、当該腔粘膜インピーダンスが繁殖時期を示すパラメーターとして実用化されている（非特許文献1）。またマウス発情期において腔粘膜インピーダンスが高値を示すことが報告されている（非特許文献2及び3）。しかしながら、このパラメーターを用いて子宮の着床能を評価するような試みはなかった。

[0008] そこで、発明者らは、ヒト着床不全モデルマウスを用いて鋭意実験を行い、その結果から、被験者から得られる子宮腔内の電位差（例えば酸化還元電位（ORP））、子宮腔内局所インピーダンス、及び腔粘膜インピーダンスのうち少なくとも一つを指標として、当該被験者の子宮内膜の着床能を測定する方法及び装置を開発した（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開WO 2012/070569号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Aplin JD et al., Ann N Y Acad Sci. 2008 Apr;1127:116-20.

非特許文献2：FEBS Lett. 2006, Vol.580, pp.2717-2722

非特許文献3：古藤正男ら、「腔インピーダンス法によるF344系ラットの交配適期判定」、実験動物技術、22(2)、82-85、1987

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本願発明者らは更に、ヒトにおいて生体電気インピーダンス測定の臨床研究を行うとともにマウスモデルにおいて生体電気インピーダンス測定の追加実験を行い、子宮の着床能の予測及び分娩時期の推定（乃至は早産の予測）に関する新たな知見を得た。

したがって、本発明は、母体の子宮の着床能を予測する装置及び方法を提

供することを目的とする。さらに、本発明は、分娩時期を推定する装置及び方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、上記の知見に基づいて完成したものであって、下記の態様を含むものである。

すなわち、本発明の第1の態様は、
被験者の子宮の着床能を予測するための装置であって、
前記被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置まで挿入される電極と、
前記位置における局所の生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、
計測された局所における生体電気インピーダンスを指標として前記着床能を予測する予測手段と、を具備すること、
を特徴とする装置、を提供する。

[0013] また、本発明の第1の態様に係る装置では、
前記予測手段が、
前記計測値を、所定の閾値、及び、妊孕性のある女性について予め測定された子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における局所の生体電気インピーダンスの値である対照値のうち少なくとも1つと比較する比較手段と、
前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値よりも高い場合に、該当する月経周期における前記着床能を不良と判定し、また、前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値と同一又は低い場合に、該当する月経周期における前記着床能を良好と判定する判定手段と、を含むこと、が好ましい。

[0014] また、本発明の第1の態様に係る装置は、予測された前記着床能を出力する出力手段を更に備えること、が好ましい。

[0015] 本発明の第2の態様は、
前記被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置まで電極を挿入し、
前記位置における局所の生体電気インピーダンスを計測し、

計測された局所の生体電気インピーダンスを指標として前記着床能を予測する、手順を含むこと、
を特徴とする方法、を提供する。

[0016] 本発明の第3の態様は、

被験者の分娩時期を推定（又は早産の可能性を予測）するための装置であって、

前記被験者の子宮腔及び腔内腔のいずれかの位置における粘膜上皮に接触される電極と、

前記電極と前記粘膜上皮との間に発生する生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、

前記生体電気インピーダンスの計測値を指標として前記被験者の分娩時期を推定（早産の可能性を予測）する推定（又は予測）手段と、を具備すること、

を特徴とする装置、を提供する。

[0017] 本発明の第3の態様に係る装置では、

前記推定（又は予測）手段が、

前記計測値を、所定の閾値、及び、妊孕性のある女性について予め測定された子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における局所の生体電気インピーダンスの値である対照値のうち少なくとも1つと比較する比較手段と、

前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値よりも低い場合に、前記被験者の分娩時期が相対的に早い（又は早産の可能性が相対的に高い）と判定し、前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値と同一又は高い場合に、前記被験者の分娩時期が通常どおりか若しくは相対的に遅い（又は早産の可能性が相対的に低い）と判定する判定手段と、を含むこと、が好ましい。

[0018] 本発明の第3の態様に係る装置は、推定された分娩時期を出力する出力手段を更に備えること、が好ましい。

[0019] 本発明の第4の態様は、

被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における粘膜上皮に電極を接触させ、

前記位置における局所の生体電気インピーダンスを計測し、

前記生体電気インピーダンスの計測値を指標として前記被験者の分娩時期を推定（又は早産の可能性を予測）する、手順を含むこと、
を特徴とする方法、を提供する。

発明の効果

[0020] 本発明の一態様によれば、母体の子宮の着床能を予測する装置及び方法を提供することができる。すなわち、子宮の着床能を前方視的に評価することで、効率のよい不妊治療を提供することができる。

その結果、現状に比べて早く挙児を得ることができ、妊娠に要する不妊治療費が低減する。そのため、これまで経済的理由から不妊治療を受けることができなかったカップルが治療を受けることができるようになる。これは結果として、出生率を向上させることになり、現在少子化問題で揺れる日本の経済・社会基盤を保障することに繋がるものと期待される。

また高い確率で不妊治療を成功させることで、高額であり母体の負担の大きい卵巣刺激や採卵の回数を減少させることができる。さらに、胚移植あたりの妊娠率が向上することで、移植胚数を1個に制限し、現在の周産期医療で問題視されている不妊治療由来の医原性多胎妊娠をなくすることができるものと期待される。

[0021] 本発明の他の態様によれば、分娩時期を推定（又は早産の可能性を予測）する装置及び方法を提供することができる。つまり、早産の予測パラメータは陰性予知率が高い。これを既知のパラメータに併用して用いることで、積極的な医療介入が必要な症例を選別することが可能になり、必要な人に必要な治療を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]本発明の実施形態1に係る装置1の概略的な構成を示すブロック図である。

[図2]本発明の実施形態1の変形例に係る装置101の概略的な構成を示すブロック図である。

[図3]本発明の実施形態2において利用可能な測定用電極202の概略図である。

[図4]実験例1において、異なる3つの時期において計測した子宮腔内の生体電気インピーダンスの測定結果を示すグラフである。

[図5]実験例1において計測した子宮腔内局所における生体電気インピーダンス値について（A）結果的に妊娠に至った群と至らなかった群の2群の比較結果、及び、（B）測定した子宮腔内局所における生体電気インピーダンス測定値によりこの月経周期に妊娠に至らないことを予測できるかについてROC曲線（Receiver Operating Characteristic curve）及びAUC曲線（Area Under the ROC Curve）を示す図である。

[図6]実験例2において計測した腔局所の生体電気インピーダンスの、（A）Mifepristoneの投与により早産を誘導されたマウスとコントロールマウスの比較結果、及び、（B）ROC解析の結果を示す図である。

[図7]実験例2において計測した腔局所の生体電気インピーダンスの、（A）LPSの投与により早産を誘導されたマウスとコントロールマウスの比較結果、及び、（B）ROC解析の結果を示す図である。

[図8]実験例2-3において、5kHz、10kHz、50kHz、125kHz又は250kHzの周波数を用いて計測した腔局所の生体電気インピーダンスの、Mifepristoneの投与により早産を誘導されたマウスとコントロールマウスの比較結果を示す図である。

[図9]図8の測定結果に対するROC解析の結果を示す図である。

[図10]実験例2-4において、5kHz、10kHz、50kHz、125kHz又は250kHzの周波数を用いて計測した腔局所の生体電気インピーダンスの、LPSの投与により早産を誘導されたマウスとコントロールマウスの比較結果を示す図である。

[図11]図10の測定結果に対するROC解析の結果を示す図である。

[図12]実験例2-4において、LPSの投与により早産を誘導されたマウスについて、連続する周波数と、AUCとの関係を示す図である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、本発明に係る方法及び装置の代表的な実施形態について、図面を参照しながら詳細に説明するが、これらは本発明の一例であって本発明はこれらに限定されるものではない。なお、図面は、本発明を概念的に説明するためのものであるから、理解容易のために寸法、比又は数を誇張又は簡略化して表している場合がある。

[0024] 1. 実施形態1

本発明の一実施形態として実施形態1を説明する。実施形態1は、子宮の着床能の予測に関わるものである。

[0025] (1) 子宮着床能の予測方法

本実施形態による子宮の着床能の予測方法は、被験者の子宮腔内の生体電気インピーダンスを指標とする。ここでは被験者として、妊娠を希望する女性、特に体外授精胚移植術の治療をうける女性を想定する。

[0026] 子宮腔内の生体電気インピーダンス（交流電気抵抗値）は、少なくとも2つの電極を子宮腔内に挿入して子宮内膜に接触させるとともに、各電極間に所定周波数の交流電圧を印加して、交流電流を流す。そして、各電極と子宮内膜との間に流れる電流の電流値及び子宮内膜に発生する電位（各電極間の電位差（電圧値））を計測することにより、電流値及び電圧値に基づき子宮腔内の生体電気インピーダンスを検出することができる。

電極としては白金電極又はタングステン電極などを好適に利用可能である。また、電極は、子宮腔内に挿入可能な形状（プローブ型）を有していることが好ましい。また、電極の配置について、子宮腔内に2つの電極を配置する2端子法又は4つの電極を配置する4端子法のいずれを採用してもよい。

[0027] 本実施形態に係る予測方法は、このようにして得られる子宮腔内の生体電気インピーダンスの値（これらの値を総称して「被験値」という）を、妊孕

性のある女性（以下、「対照者」という）から得られる子宮腔内の生体電気インピーダンスの値（これらの値を総称して「対照値」という）と対比することによって実施することができる。

ここで「妊孕性のある女性」とは、文字通り妊娠することができる女性をさし、好ましくは妊娠した実績のある女性を意味する。

[0028] ところで、月経周期のなかで排卵に合わせて性交が行われたとすると、月経周期あたりの生児獲得率は、約10～25%の間と考えられている。つまり、妊孕性のある女性（特に妊娠をした実績のある女性）であっても、毎周期妊娠できるわけではない。

現在の不妊治療において、体外授精胚移植術が一般的な治療方法の一つとなったために、(i) 排卵、及び(ii) 受精の妊娠、までの過程の問題の有無が明らかにできるようになった状況において、着床不全とは、上記(i) 及び(ii) において問題がないにもかかわらず結果的に妊娠に至らないという状況をさした、病態の概念でしかない。なぜならば、着床不全の診断方法は現在のところないからである。

現在のところ子宮の着床能が正常であると判断できる確立した基準はない。これまでは、子宮の着床能は、(1) 血中プロゲステロンレベル、(2) 超音波下による子宮内膜厚さの測定、及び、(3) 日付内膜診と結果的な妊娠の有無、によって結果論として予測されてきた。

不妊治療患者において、不可逆的に着床不全を呈する状況よりも、むしろその周期で状況は変わると考えられる。つまり多くの着床不全による不妊症と思われる患者は治療が可能である。もしくは着床に適した子宮内膜の状態を呈することが可能だと考えられる。なぜならば、治療休止期に自然に妊娠される患者は珍しくないためである。そのため月経周期ごとに前方視的に子宮の着床能を評価し、それに合った治療をすることが必要である。

[0029] それゆえ、上記対比の結果、被験値がそれに対応する対照値よりも高い場合には、その月経周期における被験者の子宮の着床能は、胚の着床に十分ではない、つまり「着床能不良」と判断・決定することができる。一方、被験

値がそれに対応する対照値と同一又は低い場合には、その月経周期における被験者の子宮の着床能は、胚の着床に十分である、つまり「着床能良好」と判断・決定することができる。

[0030] 例えば、体外授精胚移植術を受けようとしている女性が「着床能不良」との判断・決定を受けた場合は、胚移植を中止し、胚を凍結保存もしくは既に凍結保存してあった胚を使わずに保管することができる。その後、「着床能良好」と判断・決定される月経周期まで胚移植術を延期し、それにより無駄な胚移植を回避することができる。

これに対して、当該女性が「着床能良好」との判断・決定を受けた場合は、その月経周期における子宮の着床能が適当であると判断されるため、新鮮胚を用いた胚移植もしくは凍結保存してあった胚を融解し移植術を行う。

このように、効率のよい不妊治療を提供することが可能となり、患者の経済的及び心身の負担を軽減することができる。

[0031] あるいは、本実施形態の予測方法は、被験値を予め設定しておいた閾値と対比することによっても実施することができる。

[0032] 上記対比の結果、被験値がそれに対応する閾値よりも高い場合には、その月経周期における被験者の子宮内での着床能は、胚の着床に十分ではない、つまり「着床能不良」と判断・決定することができる。これに対して、被験値がそれに対応する閾値と同一又は低い場合には、その月経周期における被験者の子宮内での着床能は、胚着床に十分である、つまり「着床能良好」と判断・決定することができる。

[0033] (2) 子宮の着床能の予測装置及びその作動方法

図1は、本発明の一実施形態に係る装置1の構成を示すブロック図である。装置1は、測定用電極2、インピーダンス測定器10、制御装置6、及び出力装置7から構成されている。

[0034] 測定用電極2は、被験者の子宮腔内に挿入可能なように、全体として針状（プローブ型）に形成されている。本実施形態では、測定用電極2は、ボディ部20、及び、ボディ部20の先端部に所定の間隔をあけて配置された電

極 2 1, 2 2 を含む。ボディ部 2 0 の先端部は、丸みを帯びるように R 加工されており、被験者の子宮腔内を傷つけることが防止されている。電極 2 1, 2 2 を子宮腔内に挿入して子宮内膜に接触させると、電極 2 1, 2 2 と子宮内膜との間に電流経路が形成される。

電極 2 1, 2 2 間に交流電圧が印加されると、電極 2 1, 2 2 と子宮内膜との間の生体電気インピーダンス（子宮内膜インピーダンス）に応じた電流が上述の電流経路を流れる。ここでは 2.5 – 250 kHz の交流電圧が利用可能であるが、利用可能な周波数帯はこれに限られない。

[0035] インピーダンス測定器 1 0 は、電源 3 と、前記電流経路を流れる電流を計測する電流計 4 と、電極 2 1, 2 2 間の電位差（電圧値）を計測する電圧計 9 と、インピーダンス計測手段 5 とを備えている。電源 3、電流計 4 及び電圧計 5 と電極 2 1, 2 2 とはリード線を介して電氣的に接続されている。

[0036] 電源 3 は、電極 2 1, 2 2 間に所定周波数（例えば 2.5 – 250 kHz）の交流電圧を印加するための電源であり、スイッチング素子 8 により電極 2 1, 2 2 に対する電圧印加の ON – OFF 制御が行われる。なお、スイッチング素子 8 は、インピーダンス計測手段 5 によりその ON – OFF 動作が制御される。

[0037] インピーダンス計測手段 5 は、電極 2 1, 2 2 への通電制御や電流計 4 及び電圧計 9 の制御などの処理を行う。インピーダンス計測手段 5 は、被験者側からの操作信号を受けて、スイッチング素子 8 を ON – OFF 制御して電極 2 1, 2 2 への通電制御を行い、電圧計 5 により計測された電圧値と電流計 4 により計測された電流値とから、生体電気インピーダンスを算出する。ここで、生体電気インピーダンスの計測方法として公知の手法を用いることができる。

[0038] 制御装置 6 は、インピーダンス測定器 1 0 により測定された生体電気インピーダンス値を用いて、被験者の子宮の着床能の予測を含む処理を行う半導体集積回路である。制御装置 6 は、CPU、ROM 及び RAM を含むマイクロコンピュータとして構成することができる。ROM には、妊孕性のあ

る女性の子宫腔内の生体電気インピーダンス測定値（対照値）が格納されている。RAMには、インピーダンス測定器10により測定された被験者の子宮内膜インピーダンスが一時的に格納される。

CPUは、RAMに格納された被験者の被験値を読み出して、ROM内に記憶されている妊孕性のある女性の対照値と比較する。そして被験値がこの対応する対照値よりも高い場合には、その月経周期における被験者の着床能を不良と判定する。一方、被験値が対応する対照値と同一又は低い場合には、その月経周期における被験者の着床能を良好と判定する。

[0039] 出力装置7は、例えば液晶ディスプレイ等の表示装置からなり、インピーダンス測定器10により測定された子宮内膜インピーダンスの測定値（被験値）や、制御装置6において求められた被験者の子宮着床能の判定結果等を表示する。なお、出力装置7は、必ずしも表示装置に限られるものではなく、インピーダンス測定器10により測定された子宮腔内生体電気インピーダンスの測定値（被験値）や、制御装置6において求められた被験者の子宮着床能の測定結果等を外部に対して出力可能なものであれば、プロジェクター、プリンター、スピーカーなどの種々の態様のものを利用できる。

[0040] 以上説明した本実施形態に係る装置1によれば、電極21, 22を被験者の子宮腔内に接触させることにより、被験者の子宮内膜に発生する電位を検出する。この検出された電位を用いて被験者の子宮内膜インピーダンスを算出することで、リアルタイムに子宮の着床能を評価することができる。この評価により、その月経周期ごとの前方視的な子宮の着床能の評価とそれに起因した治療が可能となる。

[0041] (3) 実施形態1の変形例

(3-1) 変形例1

実施形態1では、被験値（子宮腔内生体電気インピーダンスの測定値）を、妊孕性のある女性の子宫腔内生体電気インピーダンスの測定値（対照値）と比較することにより、ある月経周期における被験者の子宮着床能を測定している。変形例1では、対照値に代えて又は対照値とともに、被験値を予め

設定しておいたそれぞれの閾値と比較してもよい。

[0042] (3-2) 変形例2

実施形態1では、2端子法により子宮腔内の生体電気インピーダンスを測定しているが、4端子法により生体電気インピーダンスを測定しても構わない。

具体的には、図2に示す測定用電極102は、被験者の子宮腔内に挿入可能なように、全体として針状（プローブ型）に形成されている。測定用電極102は、ボディ部120と、ボディ部120の先端部に所定の間隔をあけて配置された電極121～124とを含む。

[0043] 電極121～124は、それぞれリード線によりインピーダンス測定器110に電気接続されている。具体的には、電流を流す2つの電極と、電圧を測定する2つの電極とに分けられており、両端の電極121, 124が電流計104に電氣的に接続されているのに対して、電極122, 123が電圧計109に電氣的に接続されている。

[0044] インピーダンス計測手段105は、電極121～124への通電制御や、電流計104及び電圧計109の制御などの処理を行う。インピーダンス計測手段105は、被験者側からの操作信号を受けて、スイッチング素子108をON-OFF制御して電極121, 124への通電制御を行い、電極121, 124と子宮内膜との間に形成される電流経路に電流を流す。そして、電流計104により計測された電流値と、電圧計109により計測された電圧値とから、生体電気インピーダンスを求めることができる。

[0045] 2. 実施形態2

本発明の他の実施形態として実施形態2を説明する。実施形態2は、分娩時期の推定乃至は早産の可能性の予測に関わるものである。

[0046] (1) 分娩時期の推定方法

発明者は、分娩時期が通常時と異なることは子宮頸部の組織学的変化に起因するとの知見を得ているが、本実施形態による分娩時期の推定方法は、その一つの指標として、被験者の腔内腔の生体電気インピーダンス、つまり腔

粘膜インピーダンスを用いるものである。

なお、分娩の機序において、子宮頸部及び腔粘膜上皮上の粘液物質の組成が変化することは以前から報告されているが、発明者らはグリコカリックスの硫酸基及びシアル酸基修飾の増加に着目し、これらの物質的基盤から局所の生体電気インピーダンスを測定することにより分娩時期の推定ができると考えるに至ったのである。

[0047] 具体的には、本実施形態の分娩時期の推定方法は、（a）被験者において計測された腔内腔における局所の生体電気インピーダンス測定値（被験値）を、妊孕性のある女性について予め計測された腔粘膜インピーダンスの値（対照値）又は予め設定された閾値と対比する工程を含む。

腔粘膜インピーダンスの測定は、腔粘膜上皮に電極を接触させ、所定の周波数帯の交流電圧の下で電極間の電圧及び電流を計測することで実施される。

[0048] この予測方法は、（b）被験値がそれに対応する対照値又は閾値よりも低い場合に、その被験者において分娩時期が相対的に早い（又は早産が起こる可能性が相対的に大きい）と予測し、また、被験値がそれに対応する対照値又は閾値と同一又は高い場合には、その被験者において分娩時期が通常どおりか若しくは相対的に遅い（又は早産が起こる可能性は相対的に小さい）と判定する工程を含む。

本発明者らは、分娩と早産の過程において、胎盤の一部及び子宮頸部上皮において硫酸化グリコカリックス及び／又はシアリル化グリコカリックス（細胞表面を被覆する糖タンパクや多糖類）の発現の変化が、局所の生体電気インピーダンスの測定値の変化として反映しているものと考えている。それゆえ、上記の手法で分娩時期を推定して早産の可能性を予測し得るのである。

[0049] （2）分娩時期の推定装置

分娩時期の推定装置として、上述した装置 1 を利用可能である。

ただし、被験値と対比されるべき対照値又は閾値は適宜変更される。

また、電極は腔に挿入される。それゆえ、電極として、図3に示すような、略円盤状のボディ部220、及び、ボディ部220の片面に所定の間隔をあけて配置された電極221－224を含む測定用電極202が好適に用いられる。

[0050] 以上、本発明に係る子宮の着床能の予測及び分娩時期の推定のための方法及び装置の一実施形態について説明したが、本発明はこれら実施形態に限定されるものではない。

なお、実施形態1では、子宮の着床能の予測のために子宮腔内の生体電気インピーダンスを測定したが、これに代えて又はこれに加えて、腔内腔の生体電気インピーダンスを測定し、対照値又は閾値と比較してもよい。

また、実施形態2では、分娩時期の推定のために腔内腔の生体電気インピーダンスを測定したが、これに代えて又はこれに加えて、子宮腔内の生体電気インピーダンスを測定し、対照値又は閾値と比較してもよい。

[0051] 以下、実験例を用いて本発明の構成並びに効果を具体的に説明する。しかし、本発明はかかる実験例に制限されるものではない。

以下のすべての実験例は大阪大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認のもとに実施された。

[0052] [実験例1] ヒトにおける子宮腔内の生体電気インピーダンスの測定

多周波数生体電気インピーダンス法を利用した身体組成分析装置（SKメディカル電子株式会社製の身体組成分析装置MLT－550N）に、電極としてセンサー付き子宮腔内カテーテル（株式会社TSSヘルスケア製）を装着した装置を作製した。

被験者の子宮腔内にこの装置の電極を挿入し、電極間に2.5－250kHz及び最大20mVの交流電圧を発生させて、生体電気インピーダンスを測定した。測定時期は、T1：月経終了後の排卵前（例えば月経開始から9－10日目）、T2：排卵のタイミング（例えばホルモン補充周期におけるプロゲステロン投与開始前日）、及びT3：胚移植直前、である。なお、出血・感染・腹痛などの有害事象は確認されなかった。また、測定後の妊娠率

は36.2%であり、この測定により明らかに妊娠が阻害されることはないことが示唆された。

[0053] 図4に、妊娠に至った群と妊娠に至らなかった群との測定結果を対比して示した。また、図5に、図4の測定結果に対するROC(Receiver Operating Characteristic)解析を示す。AUC(Area Under the ROC Curve)は0.88であり、測定値よりこの月経周期に妊娠に至らない事を予測できることが示唆された。

[0054] 図4から、いずれの周波数の交流電圧の下でも、T1期において有意差が認められた。この時期は、子宮内膜が厚くなってきた時期に対応する。したがって、月経終了後の排卵前（例えば月経開始から9-10日目）に子宮腔内の生体電気インピーダンスを測定することで、当該月経周期に妊娠しないことを予測し得ることが分かる。

[0055] この結果より、子宮腔内における局所の生体電気インピーダンス値を測定し、その値を指標とすることで、前方視的に子宮の着床能を予測することができ、その月経周期ごとの治療方針に反映できることが示唆された。

[0056] [実験例2] 早産モデルマウスを用いた腔内腔における局所の生体電気インピーダンスの測定

(1) 実験動物の準備

(a) 早産モデルマウス

早産モデルマウスを準備した。第一の早産モデルマウスは、Mifepristone(RU-486)の投与により、黄体ホルモン(プロゲステロン)の遮断によって早産を誘発されたマウスである。また、第二の早産モデルマウスは、細菌成分であるリポ多糖(Lipopolysaccharide、LPS)の投与により、子宮内の局所的感染症によって早産を誘導されたマウスである。

(b) コントロールマウス

また、非特許文献2の記載に従う早産モデルマウスに対するコントロール

マウスを準備した。

(2) 腔粘膜のインピーダンスの測定

準備した早産モデルマウス及びコントロールマウスを用いて、腔粘膜上皮の生体電気インピーダンスを測定し、比較検討した。この実験例では、多周波数生体電気インピーダンス法を利用した身体組成分析装置（SKメディカル電子株式会社製の身体組成分析装置MLT-550N）に電極として作成した4極電極のセンサーを装着した装置を作成し、生体電気インピーダンスを測定した。

[0057] [実験例2-1]

実験例2-1においては、早産モデルマウスとして、Mifepristoneを投与した第一の早産モデルマウス（黄体ホルモン遮断早産モデル）を用い、投与から15時間後の腔局所の生体電気インピーダンスを測定した。

図6（A）に、結果的に早産に至った群（右側）と早産に至らなかった群（左側）の2群間における局所の生体電気インピーダンス測定値の比較を示す。図6（B）に、（A）の測定結果に対するROC解析の結果を示す。AUCは0.93であった。

[0058] [実験例2-2]

実験例2-2においては、早産モデルマウスとして、LPSを投与した第二の早産モデルマウス（感染症早産モデル）を用いて実験を行った。ここでは、LPSの投与から10時間後の腔局所の生体電気インピーダンスを測定した。

図7（A）に、結果的に早産に至った群（右側）と早産に至らなかった群（左側）の2群間における局所の生体電気インピーダンス測定値の比を示す。図7（B）に、（A）の測定結果に対するROC解析の結果を示す。AUCは0.75であった。

[0059] 図6及び図7から、早産モデルマウスにおける腔局所の生体電気インピーダンス測定値は、コントロールマウスのそれに比べて有意に低いことが確認

された。このように、早産が起こる場合に腔局所の生体電気インピーダンス測定値が有意に低い値を示すことが確認された。このことから、腔局所の生体電気インピーダンス測定値が分娩時期の推定（又は早産）のパラメーターとなり得ることが示唆された。

[0060] これらの結果より、腔局所の生体電気インピーダンスを測定し、その値を指標とすることで、分娩時期の推定（又は早産の可能性の予測）ができ、治療方針に反映できることが示唆された。

[0061] [実験例 2-3]

次に、実験例 2-3 として、M i f e p r i s t o n e を投与した第一の早産モデルマウス（黄体ホルモン遮断早産モデル）を準備した。M i f e p r i s t o n e の投与後 16~20 時間で全ての第一の早産マウスで分娩が起こった。これらの第一の早産マウスを用い、上記と同様にして、M i f e p r i s t o n e の投与から 15 時間後の腔局所の生体電気インピーダンスを、33 ポイントの多周波数で測定し、そのうちの 5 つの周波数における測定値を検討した。

図 8 に、結果的に早産に至った群（右側）と早産に至らなかった群（左側）の 2 群間について、5 k H z、10 k H z、50 k H z、125 k H z 又は 250 k H z の周波数にて測定した局所の生体電気インピーダンス測定値の比較を示す。また、図 9 に、図 8 の測定結果に対する R O C 解析の結果を示す。なお、実験例 2-3 においては、連続する周波数（33 点）との関係においても、A U C は 1.00 に近似していた。

[0062] [実験例 2-4]

更に、実験例 2-4 として、L P S を投与した第二の早産モデルマウス（感染症早産モデル）を準備した。L P S を 2 μ g 又は 20 μ g 投与後 24 時間までに分娩が起こった第二の早産マウスを用い、上記と同様にして、L P S の投与から 10 時間後の腔局所の生体電気インピーダンスを、33 ポイントの多周波数で測定値、そのうちの 5 つの周波数における測定値を検討した。

図10に、結果的に早産に至った群（右側）と早産に至らなかった群（左側）の2群間について、5kHz、10kHz、50kHz、125kHz又は250kHzの周波数にて測定した局所の生体電気インピーダンス測定値の比較を示す。また、図11に、図10の測定結果に対するROC解析の結果を示す。加えて、図12に、実験例2-4における連続する周波数とAUCとの関係を表すグラフを示す。

[0063] 図8及び図10から、早産モデルマウスにおける腔局所の生体電気インピーダンス測定値は、コントロールマウスのそれに比べて有意に低いことが確認された。このように、早産が起こる場合に腔局所の生体電気インピーダンス測定値が有意に低い値を示すことが確認された。このことから、腔局所の生体電気インピーダンス測定値が分娩時期の推定（又は早産）のパラメーターとなり得ることが示唆された。

また、図9及び図11から、第一の早産モデルマウス（黄体ホルモン遮断早産モデル）よりも、第二の早産モデルマウス（感染症早産モデル）を用いた場合のほうが、早産が起こる場合に腔局所の生体電気インピーダンス測定値が顕著に有意に低い値を示すことが確認された。

これらの結果より、第二の早産モデルマウス（感染症早産モデル）を用いて腔局所の生体電気インピーダンスを測定し、その値を指標とすることで、分娩時期の推定（又は早産の可能性の予測）ができ、治療方針に反映できることが示唆された。

[0064] 更にまた、図11から、第二の早産モデルマウス（感染症早産モデル）を用いかつ50kHz～250kHzの範囲の高周波数を用いた場合に、早産が起こる場合に腔局所の生体電気インピーダンス測定値が顕著に有意に低い値を示すこと、すなわち周波数依存性があること（50kHz～250kHzが好ましいこと）が確認された。

図12からは、100kHz以上又は125kHz以上の高周波数を用いた場合に、AUC値がほぼ一定となってプラトーが確認され、顕著な周波数依存性があること（100kHz～250kHz又は125kHz～250

KHz 好ましいこと) が確認された。

[0065] なお、上記実験例においては、Mifepristone 投与による第一の早産モデルマウス群については、 $0\mu\text{g}$ 又は $250\mu\text{g}$ の2種類の投与量で解析した。

一方で、感染症による第二の早産モデルマウス群については、LPSを子宮腔内に直接投与した。既報 (Rinaldi et al. (2014) J Immunol 192: 2315-25.) のとおり、 $20\mu\text{g}$ の投与においては投与後24時間後までに100%が早産に至った。100%早産が誘導されるLPSの投与量よりも低い投与量で、早産が誘導される個体と誘導されない個体があるような条件下であっても当該パラメータ測定値により早産を予測できるのかを検討するために、1/10量である $2\mu\text{g}$ 投与群を追加し、投与24時間後までに早産に至った群と至らなかった群の2群にわけて、後方視的に投与後10時間後の測定値により、早産の予測を行った。

産業上の利用可能性

[0066] 不妊症の多くは、一時的にバランスが崩れた状態であるため、治療可能な病態であるといえる。このため、その月経周期毎の前方視的な診断、及びそれに適応した治療が有効である。よって、リアルタイムに前方視的に子宮の着床能を測定することで、不妊治療に反映することができる。

具体的には、測定の結果、子宮の着床能が良好（子宮の着床準備が充分）であると判断されたら、新鮮胚もしくは凍結保存されていた胚を用いた胚移植を施行する。また子宮の着床能が不良である（子宮の着床準備ができていない）と判断されたら、その周期は胚移植を行わずに胚の凍結保存を行い、その周期には胚移植を行わない。

このように子宮の着床能が適していると判断された周期に胚移植を行うことで、効率の高い不妊治療を提供することができる。つまり、無駄な胚移植が減少するために、これまで繰り返し行われてきた卵巣の過剰刺激及び採卵の回数も減少させることができる。

[0067] また、着床後において腔局所の生体電気インピーダンスを測定し、その値

を指標とすることで、分娩時期の推定（乃至は早産の可能性の予測）をすることができる。つまり、既存の早産の予測パラメーターは陰性予知率が高い。当該パラメーターを既知のパラメーターに併用して用いることで、積極的な医療介入が必要な症例を選別することが可能になり、必要な人に必要な治療を提供することができる。

符号の説明

[0068]	1, 1 0 1	装置
	2, 1 0 2	電極
	6, 1 0 6	制御装置
	7, 1 0 7	出力装置
	1 0, 1 1 0	インピーダンス測定器

請求の範囲

- [請求項1] 被験者の分娩時期を推定するための装置であって、
前記被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における粘膜上皮に接触される電極と、
前記電極と前記粘膜上皮との間に発生する生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、
前記生体電気インピーダンスの計測値を指標として前記被験者における分娩時期を推定する推定手段と、を具備すること、
を特徴とする装置。
- [請求項2] 前記推定手段が、
前記計測値を、所定の閾値、及び、妊孕性のある女性について予め測定された子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における局所の生体電気インピーダンスの値である対照値のうち少なくとも1つと比較する比較手段と、
前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値よりも低い場合に、前記被験者の分娩時期が早いと判定する判定手段と、を含むこと、
を特徴とする請求項1に記載の装置。
- [請求項3] 推定された分娩時期を出力する出力手段を更に備えること、
を特徴とする請求項1に記載の装置。
- [請求項4] 被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における粘膜上皮に電極を接触させ、
前記位置における局所の生体電気インピーダンスを計測し、
前記生体電気インピーダンスの計測値を指標として前記被験者の分娩時期を推定する、手順を含むこと、
を特徴とする方法。
- [請求項5] 被験者の子宮の着床能を予測するための装置であって、
前記被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置まで挿入される

電極と、

前記位置における局所の生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、

計測された局所の生体電気インピーダンスを指標として前記着床能を予測する予測手段と、を具備すること、
を特徴とする装置。

[請求項6]

前記予測手段が、

前記計測値を、所定の閾値、及び、妊孕性のある女性について予め測定された子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における局所の生体電気インピーダンスの値である対照値のうち少なくとも1つと比較する比較手段と、

前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値よりも高い場合に、該当する月経周期における前記着床能を不良と判定し、また、前記計測値がそれに対応する前記閾値又は前記対照値と同一又は低い場合に、該当する月経周期における前記着床能を良好と判定する判定手段と、を含むこと、
を特徴とする請求項5に記載の装置。

[請求項7]

予測された前記着床能を出力する出力手段を更に備えること、
を特徴とする請求項5に記載の装置。

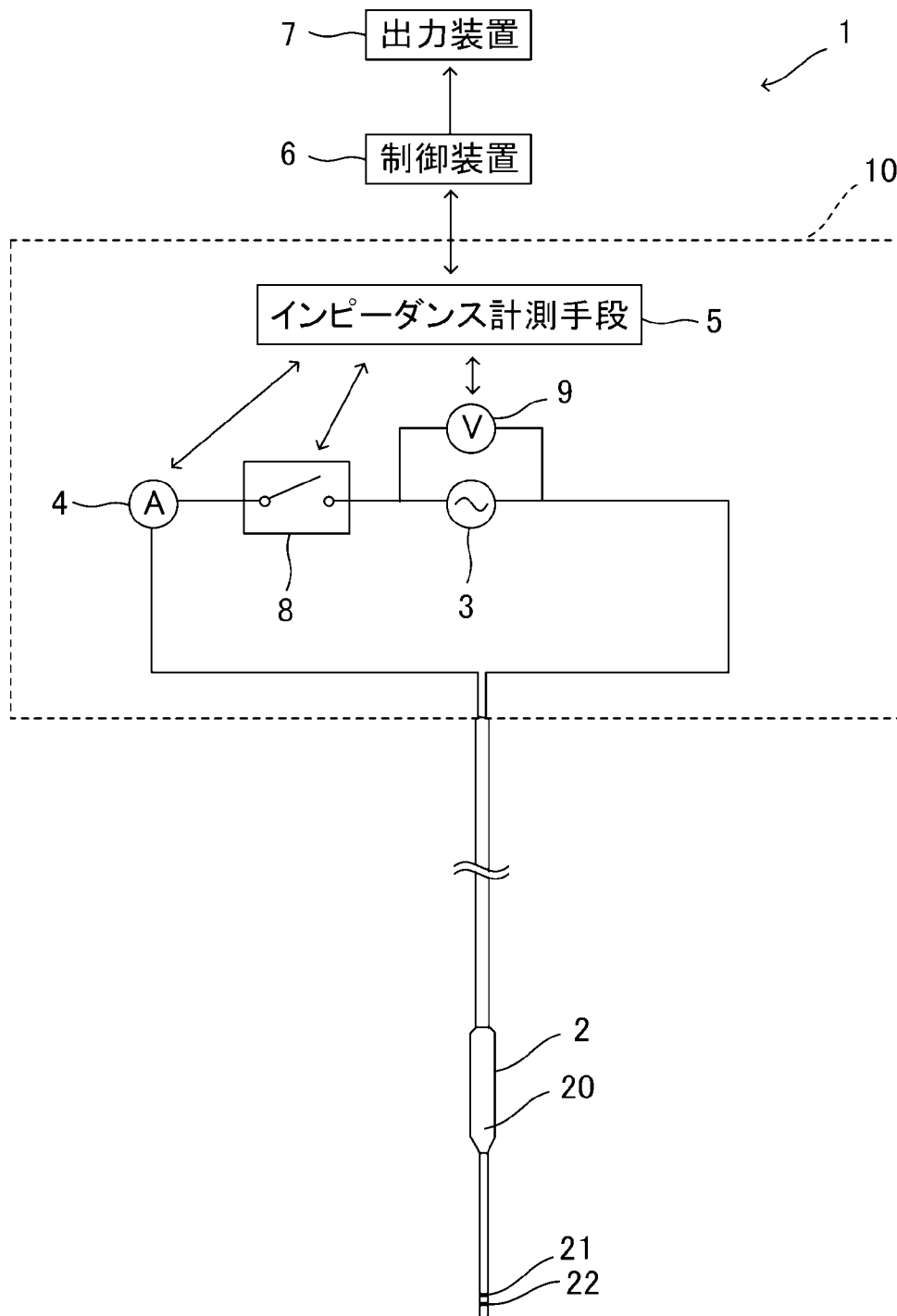
[請求項8]

被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置まで電極を挿入し、

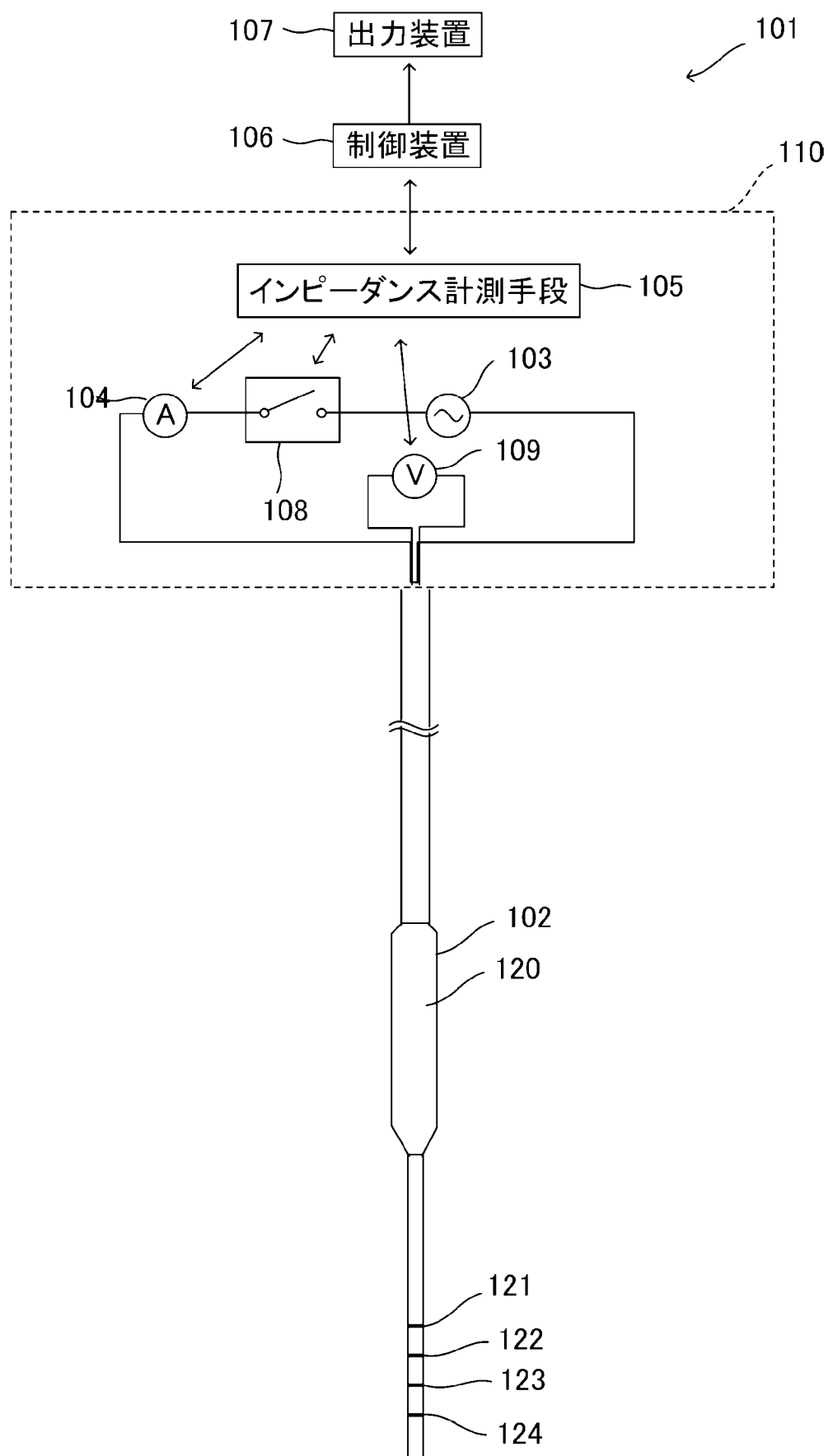
前記位置における局所の生体電気インピーダンスを計測し、

計測された局所の生体電気インピーダンス値を指標として前記着床能を予測する、手順を含むこと、
を特徴とする方法。

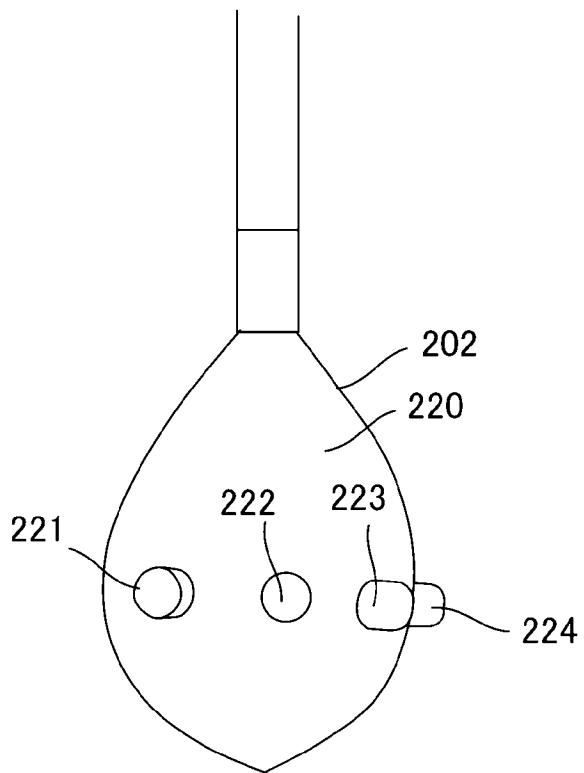
[図1]



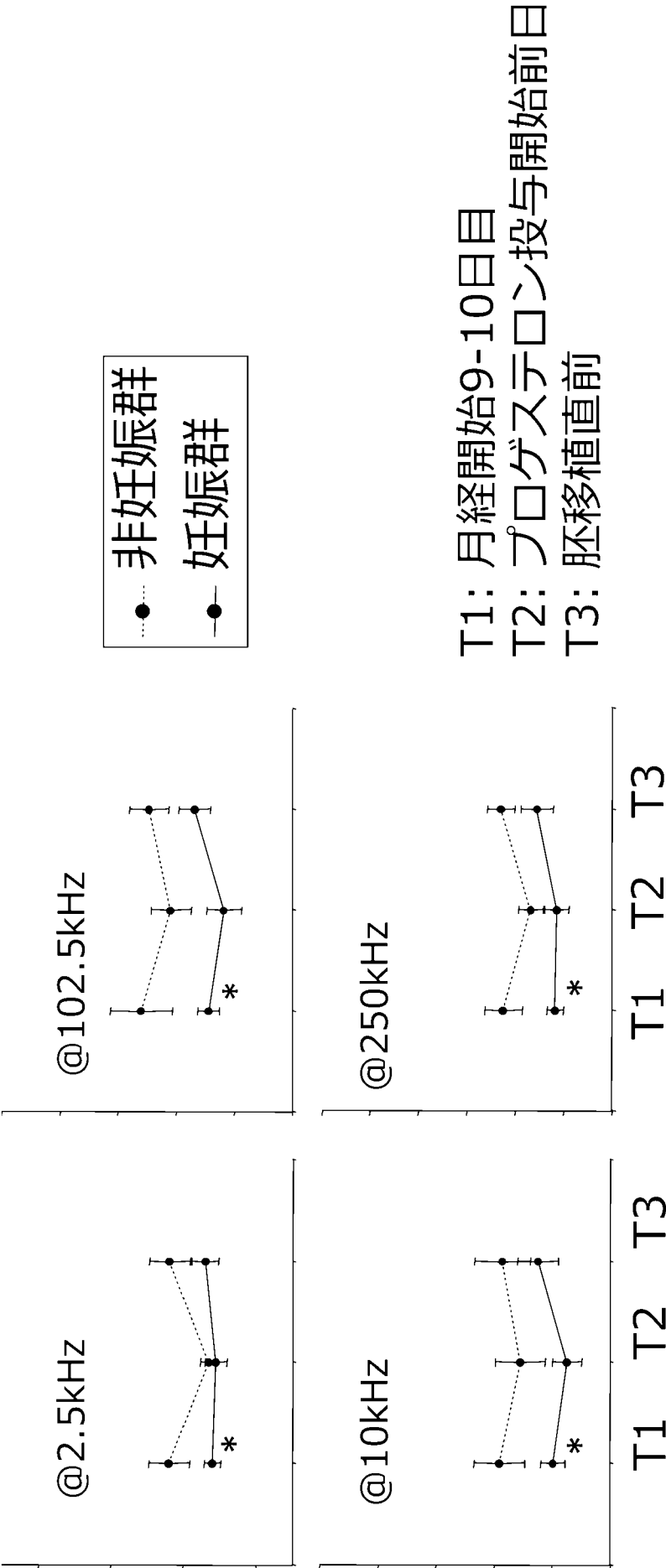
[図2]



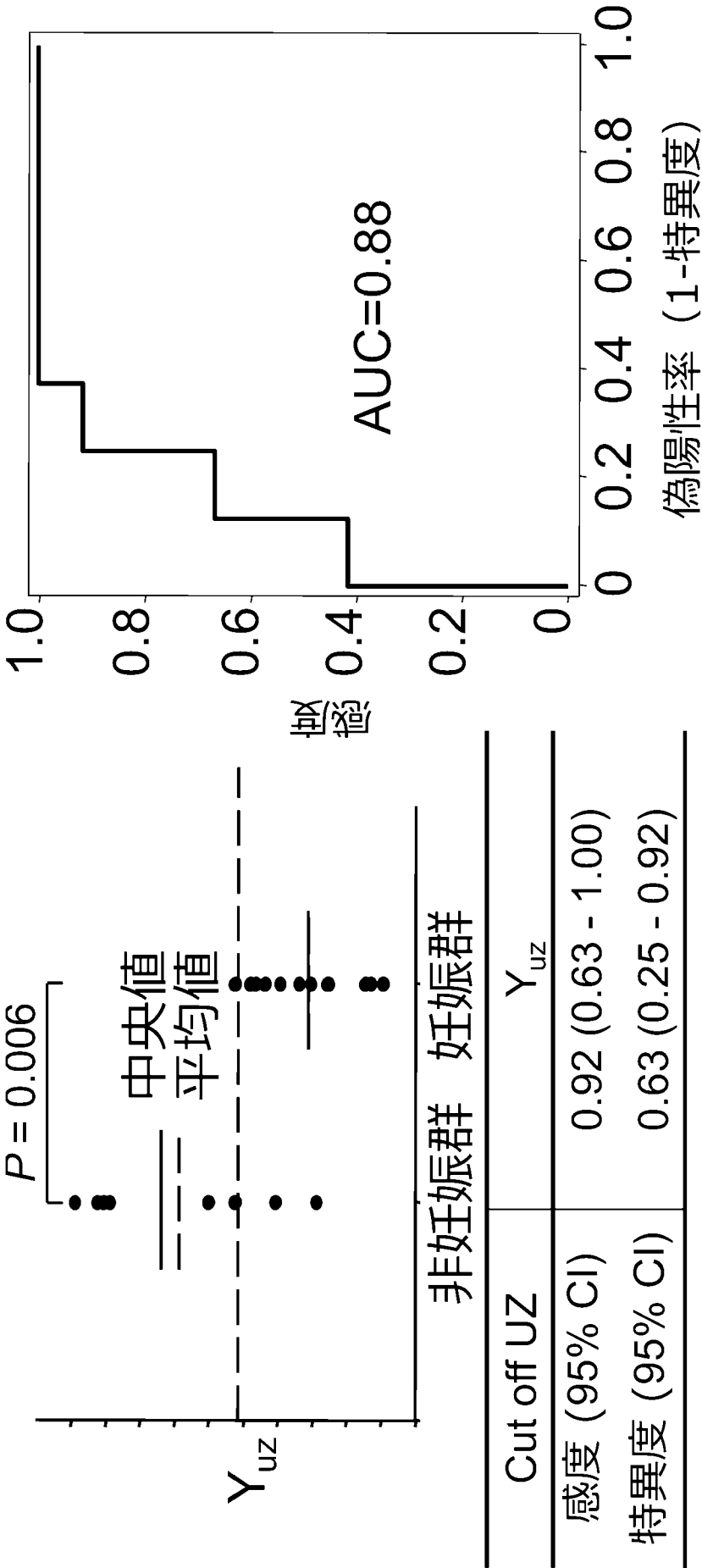
[図3]



[図4]



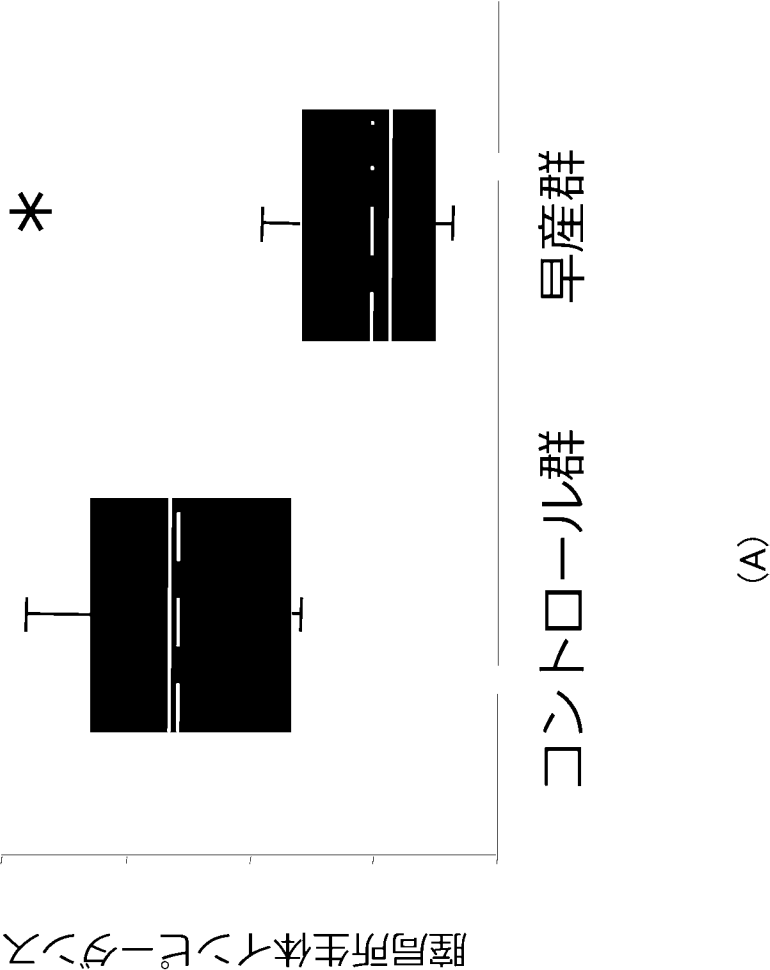
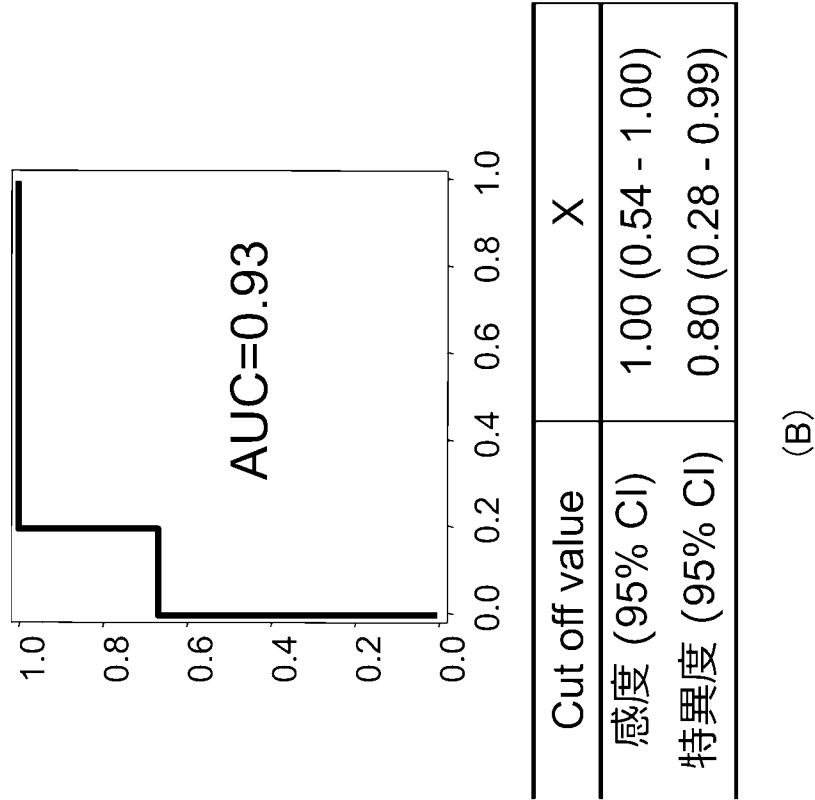
[図5]



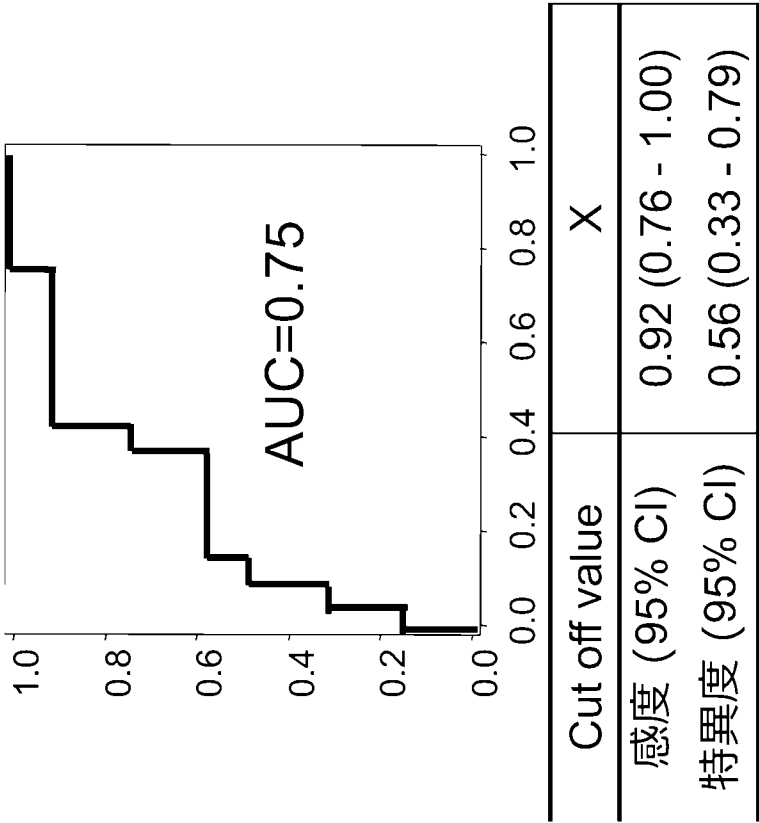
(B)

(A)

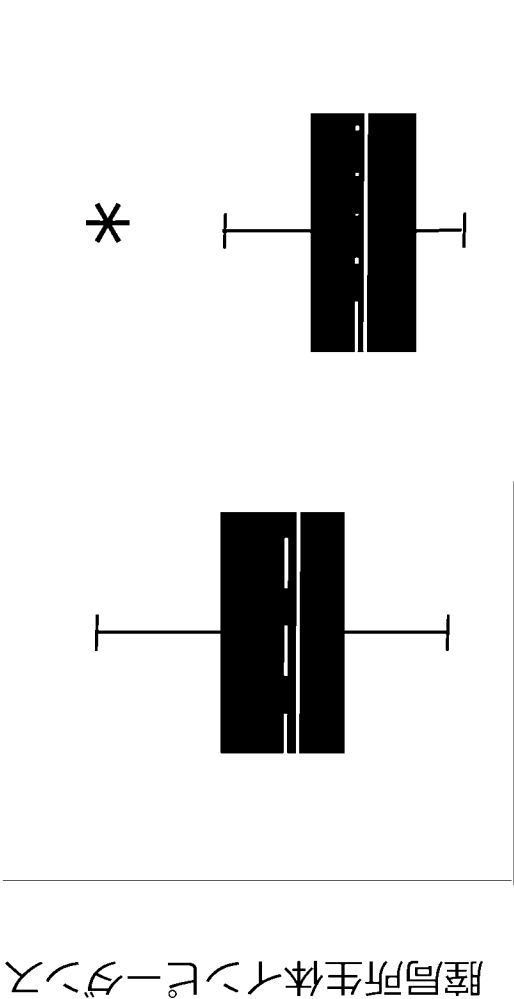
[図6]



[図7]

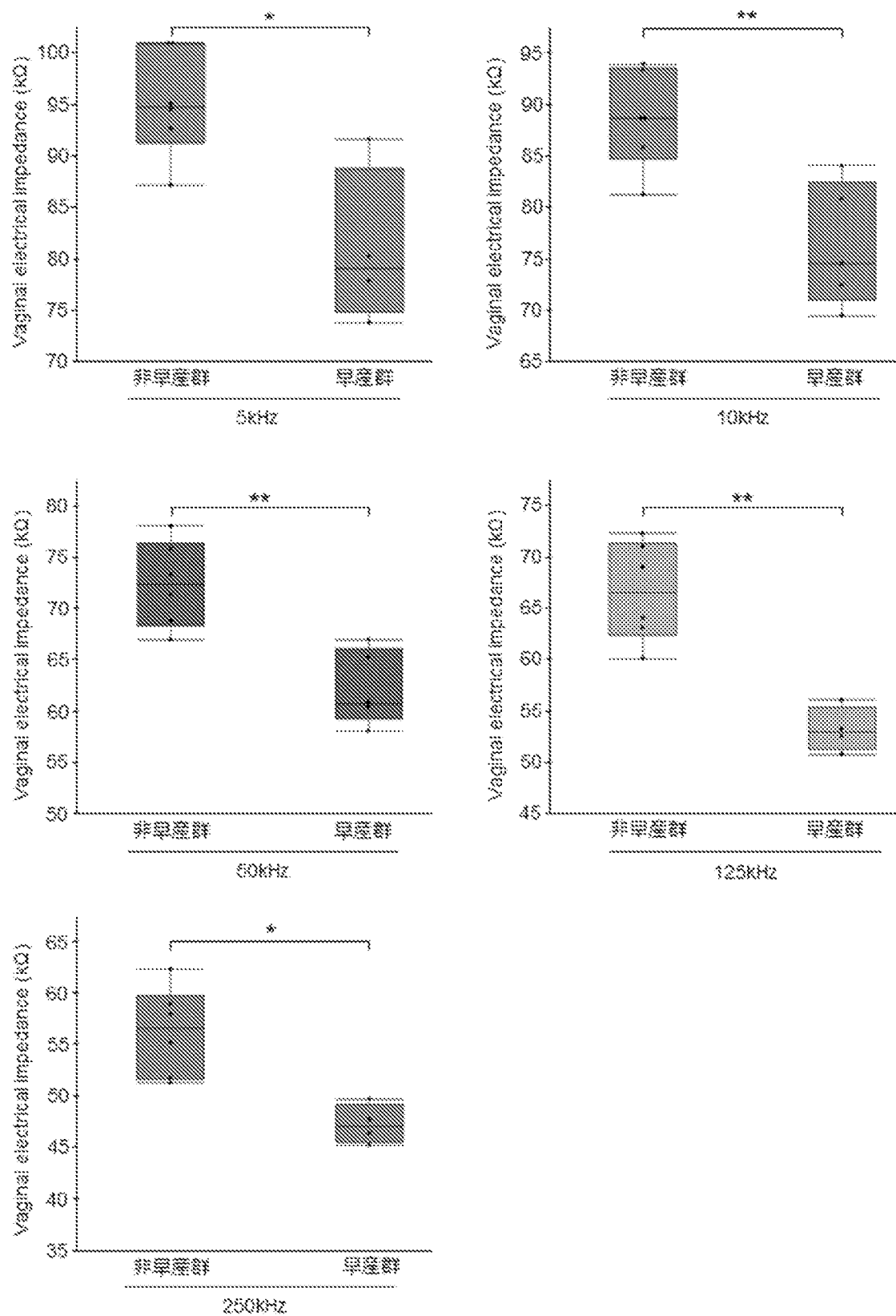


(B)

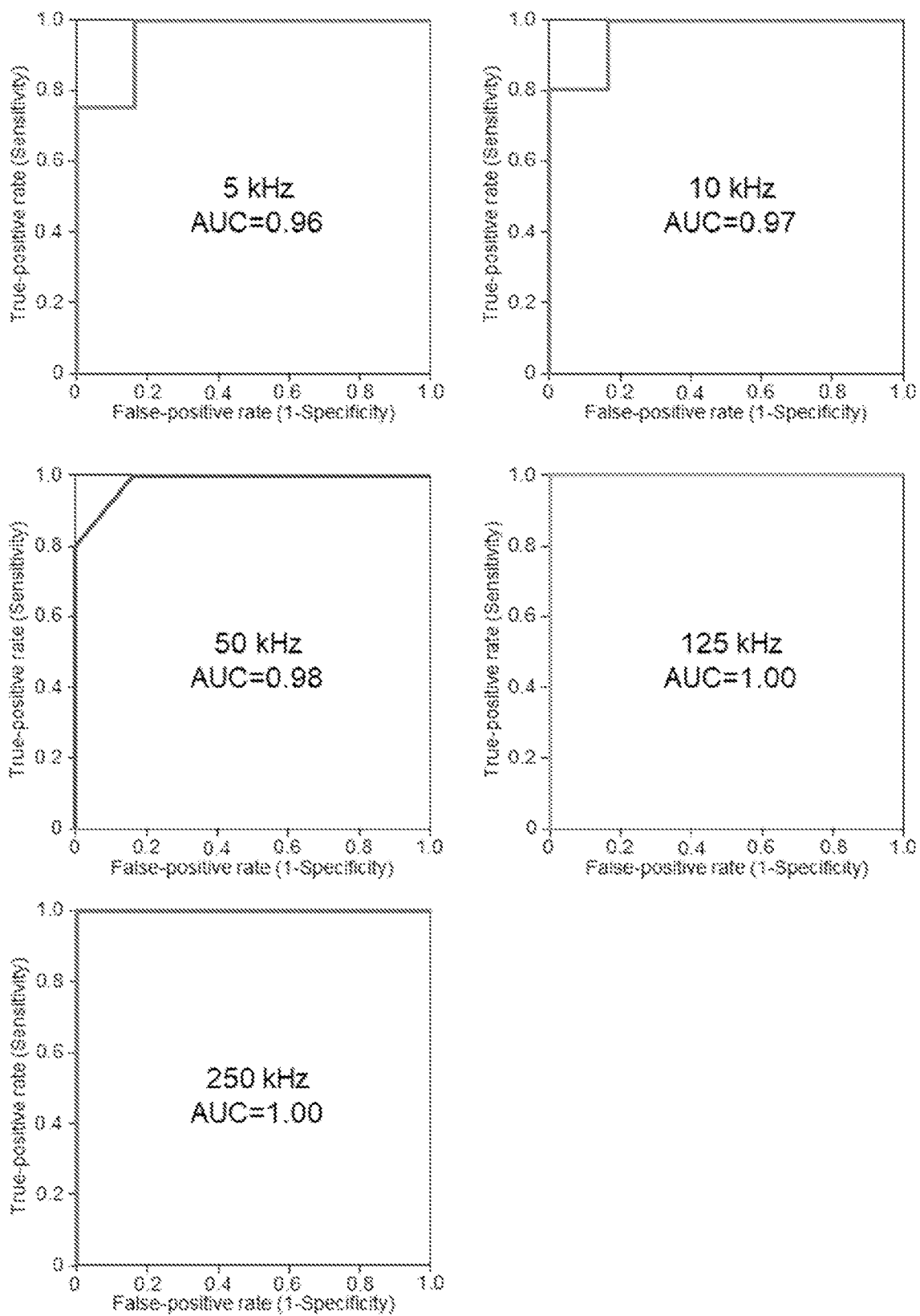


(A)

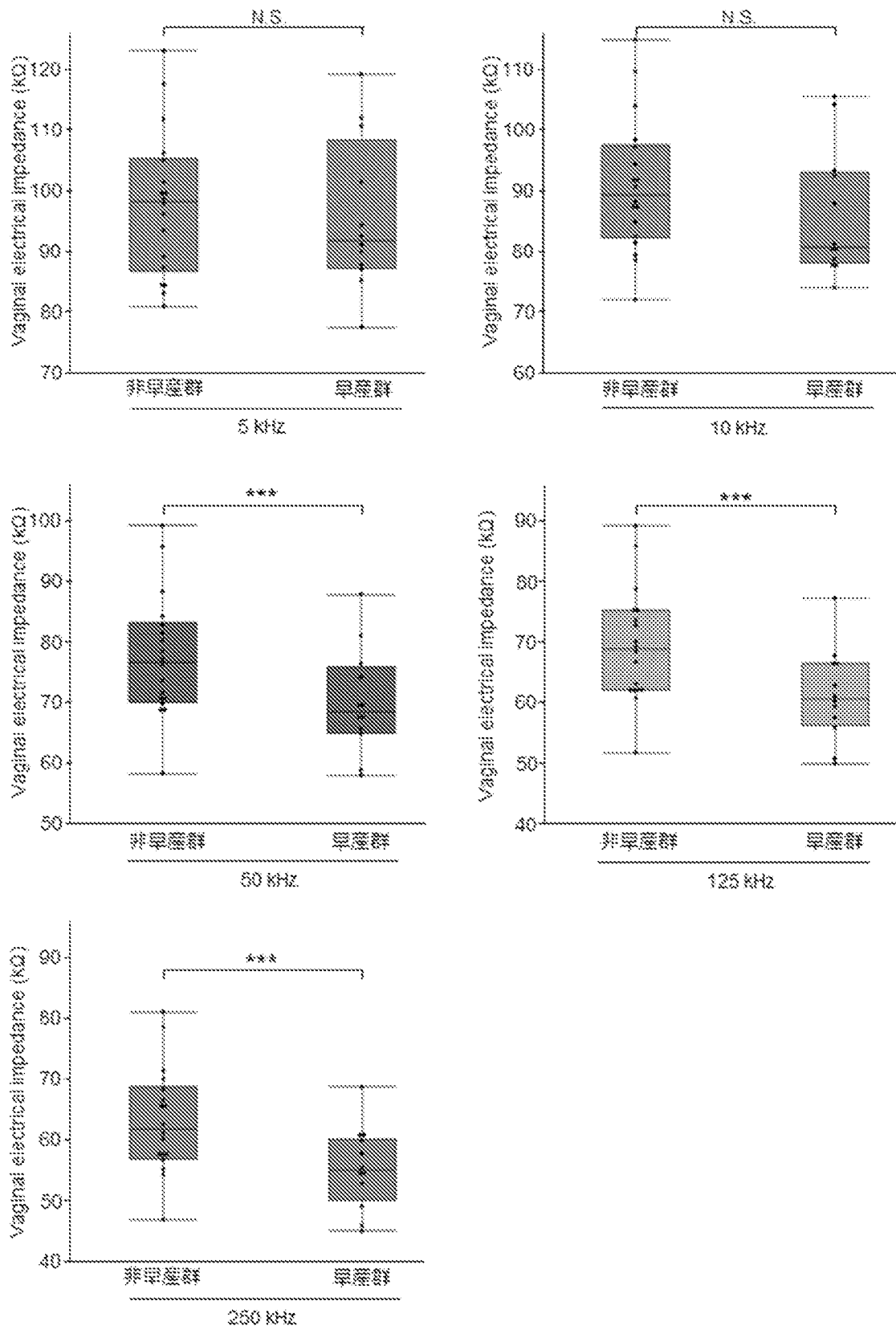
[図8]



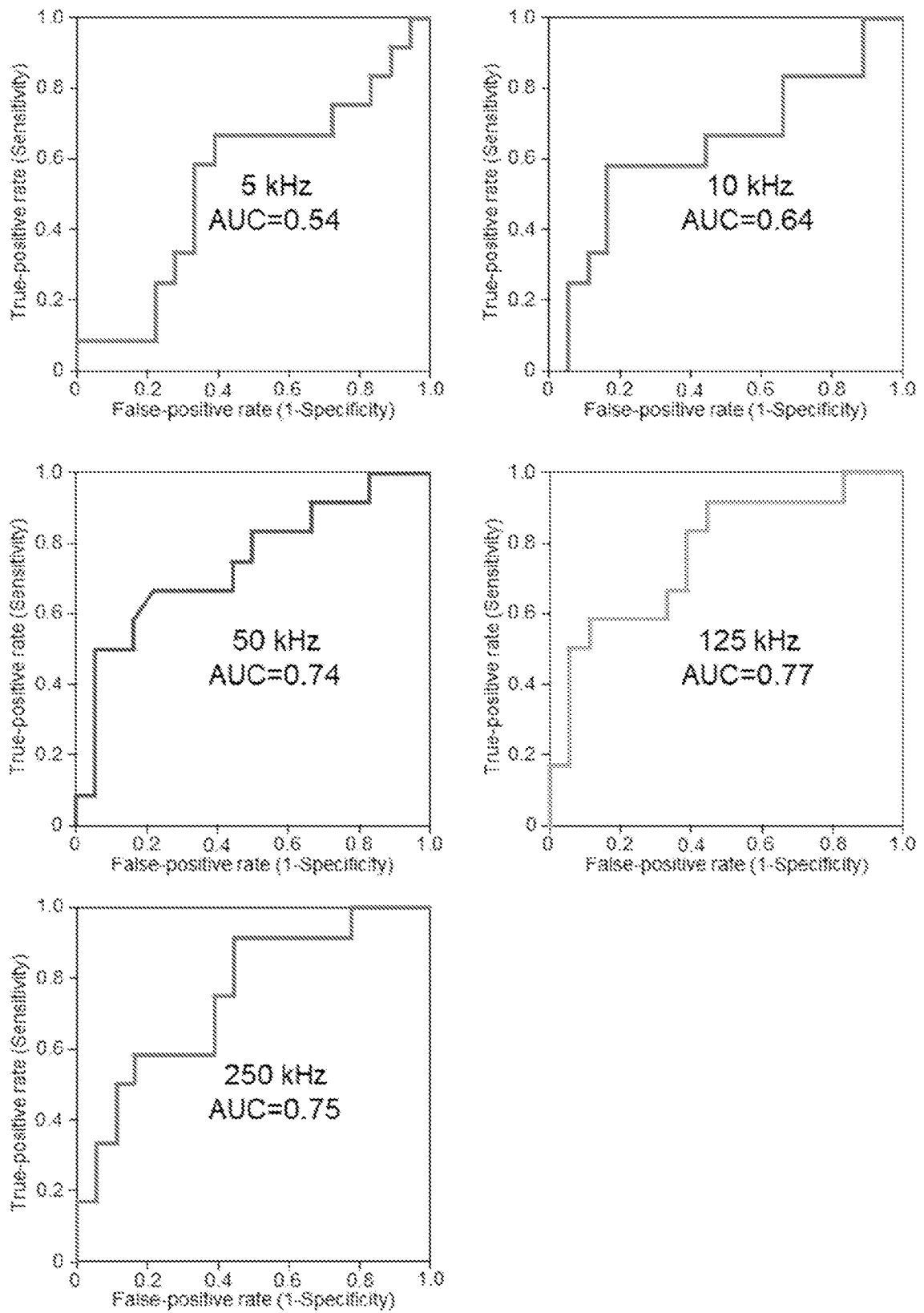
[図9]



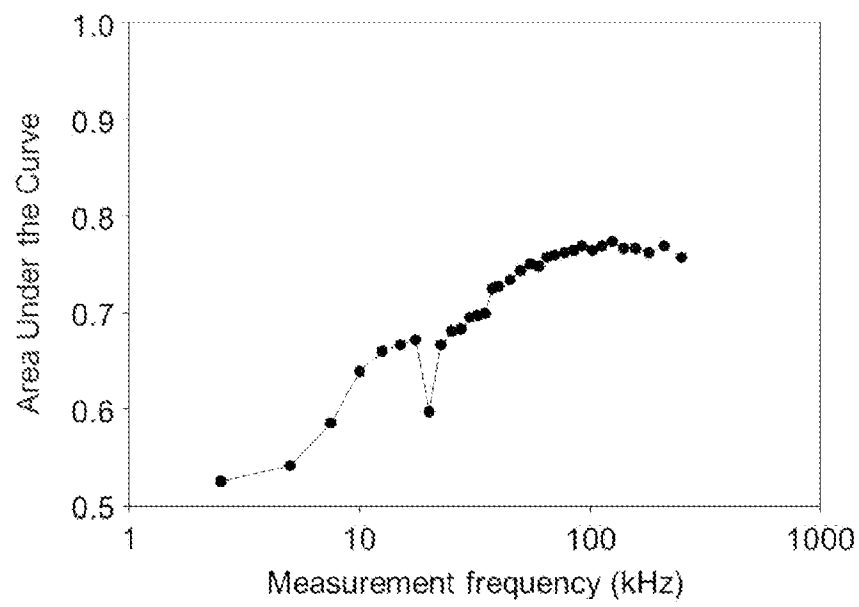
[図10]



[図11]



[図12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/019026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61B 10/00**(2006.01)i; **A61B 5/0538**(2021.01)i

FI: A61B10/00 N; A61B5/0538

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B10/00; A61B5/0538

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	小松伶奈,他5名, マウスモデルにおける膣局所の生体インピーダンス測定による早産予測の検討, 第15回日本早産学会学術集会プログラム・抄録集, 08 October 2022, non-official translation (KOMATSU, Reina et al. Review of the prediction of preterm birth by bioimpedance measurement of the vaginal region in a mouse model. Programs and abstracts of the 15th academic conference of Japanese Organization of Prevention of Preterm delivery.) entire text	1-4
A		5-8
X	WO 2012/070569 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 31 May 2012 (2012-05-31) paragraphs [0012]-[0013], [0020], claim 4	5-8
A		1-4
X	WO 2015/146172 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 01 October 2015 (2015-10-01) claims 1, 5, paragraph [0001]	5, 7-8
A		1-4, 6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2024

Date of mailing of the international search report

13 August 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/019026

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	KOMATSU, R., et al. A new electrophysiological parameter to predict preterm birth. 日本産科婦人科学会雑誌, 01 February 2024, vol. 76, special extra edition, p. S248, IS-WS-4-8, (Acta obstetrica et gynaecologica Japonica) entire text	1-4
P, X	中村仁美, 他8名, 前方視的に子宮の着床能を低侵襲的に評価して月経周期ごとの治療方針に反映させるシステムの開発, 日本生殖医学会雑誌, 01 October 2023, vol. 68, no. 4, p. 425, (NAKAMURA, Hitomi et al. Journal of Japan Society for Reproductive Medicine.), non-official translation (Development of a system to minimally invasively evaluate the implantation potential of the uterus in a prospective manner and reflect the evaluation results in the treatment plan for each menstrual cycle) entire text	5-8
A	JP 2006-525099 A (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 09 November 2006 (2006-11-09) abstract, paragraph [0028], fig. 4A	1-4
A	US 2022/0296221 A1 (ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (EPFL)) 22 September 2022 (2022-09-22) abstract, fig. 1	1-4
A	US 2019/0000388 A1 (THE UNIVERSITY OF SHEFFIELD) 03 January 2019 (2019-01-03) paragraph [0012]	1-4
A	NAKAMURA, H. et al. Vaginal bioelectrical impedance determines uterine receptivity in mice. Human Reproduction. 01 December 2018, vol. 33, no. 12, pp. 2241-2248, <DOI: 10.1093/humrep/dey313> abstract	5-8
A	中村仁美, 他4名, 子宮の着床能を前方視的に評価するシステムの開発, 日本生殖医学会雑誌, vol. 64, no. 4, p. 334, O-190, (NAKAMURA, Hitomi et al. Journal of Japan Society for Reproductive Medicine.), non-official translation (Development of a system for prospective evaluation of uterine implantation potential) entire text	5-8

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Document A: WO 2012/070569 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 31 May 2012 (2012-05-31) paragraphs [0012]-[0013], [0020], claim 4 (Family: none)

(Invention 1) Claims 1-4

Claims 2-4 include all the matters specified in claim 1, and classifies the invention group of claims 1-4 into invention 1.

(Invention 2) Claims 5-8

Independent claim 5 shares, with claim 1, the common technical feature of a “device comprising an electrode that is brought into contact with the mucosal epithelium at a position in either a uterine cavity or a vaginal cavity of a subject, a measurement means for measuring a bioelectrical impedance generated between the electrode and the mucosal epithelium, and a means for estimating a female reproductive status in the subject using a measured value of the bioelectrical impedance as an index.” However, the technical feature is known to those skilled in the art as disclosed in document A (in particular, Abstract), and thus is not a special technical feature.

It cannot be said that claims 5-8 have the technical feature identical or corresponding to claims 1-4 classified as invention 1.

Claims 5-8 are not dependent on any one of claims 1-4.

Claims 5-8 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, the invention group of claims 5-8 cannot be classified as invention 1.

The invention group of claims 5-8 has the common technical feature of a “device for predicting uterine receptivity of a subject, the device comprising: an electrode that is inserted into either a uterine cavity or a vaginal cavity of the subject; a measurement means for measuring local bioelectrical impedance at the position; and a prediction means for predicting the receptivity using the measured local bioelectrical impedance as an index,” and is thus classified as invention 2.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/019026

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2012/070569	A1	31 May 2012	(Family: none)	
WO	2015/146172	A1	01 October 2015	US 2017/0128053 A1	
				claims 14, 18, paragraph [0001]	
				US 2019/0223755 A1	
				US 2020/0163579 A1	
JP	2006-525099	A	09 November 2006	US 2009/0171234 A1	
				abstract, paragraph [0054], fig. 4A	
				WO 2004/098389 A2	
US	2022/0296221	A1	22 September 2022	WO 2021/053649 A1	
US	2019/0000388	A1	03 January 2019	WO 2017/109481 A1	
				CN 108697324 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61B 10/00(2006.01)i; A61B 5/0538(2021.01)i
FI: A61B10/00 N; A61B5/0538

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

A61B10/00; A61B5/0538

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報1922 - 1996年

日本国公開実用新案公報1971 - 2024年

日本国実用新案登録公報1996 - 2024年

日本国登録実用新案公報1994 - 2024年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); PubMed

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	小松伶奈,他5名, マウスモデルにおける腔局所の生体インピーダンス測定による早産予測の検討, 第15回日本早産学会学術集会プログラム・抄録集, 2022.10.08	1-4
A	全文	5-8
X	WO 2012/070569 A1 (国立大学法人大阪大学) 31.05.2012 (2012 - 05 - 31) 段落[0012]-[0013], [0020], 請求項4	5-8
A		1-4
X	WO 2015/146172 A1 (国立大学法人大阪大学) 01.10.2015 (2015 - 10 - 01) 請求項1, 5, 段落[0001]	5, 7-8
A		1-4, 6
P, X	KOMATSU, R., et al., A new electrophysiological parameter to predict preterm birth, 日本産科婦人科学会雑誌, 2024.02.01, Vol.76, 臨時増刊号, p.S248, IS-WS-4-8	1-4
	全文	

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
24.07.2024

国際調査報告の発送日
13.08.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

▲高▼原 悠佑 2Q 8358

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	中村仁美, 他8名, 前方視的に子宮の着床能を低侵襲的に評価して月経周期ごとの治療方針に反映させるシステムの開発, 日本生殖医学会雑誌, 2023.10.01, Vol.68, No.4, p.425 全文	5-8
A	JP 2006-525099 A (ザ ジョンズ ホプキンス ユニバーシティ) 09.11.2006 (2006 - 11 - 09) 要約, 段落[0028], 図4A	1-4
A	US 2022/0296221 A1 (ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE (EPFL)) 22.09.2022 (2022 - 09 - 22) 要約, 図1	1-4
A	US 2019/0000388 A1 (THE UNIVERSITY OF SHEFFIELD) 03.01.2019 (2019 - 01 - 03) 段落[0012]	1-4
A	NAKAMURA, H., et al., Vaginal bioelectrical impedance determines uterine receptivity in mice, Human Reproduction, 2018.12.01, Vol.33, No.12, pp.2241-2248, <DOI: 10.1093/humrep/dey313> Abstract	5-8
A	中村仁美, 他4名, 子宮の着床能を前方視的に評価するシステムの開発, 日本生殖医学会雑誌, Vol.64, No.4, p.334, 0-190 全文	5-8

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

文献A：W0 2012/070569 A1（国立大学法人大阪大学）31.05.2012(2012-05-31)
段落[0012]-[0013], [0020], 請求項4（ファミリーなし）

（発明1）請求項1－4

請求項2－4は、請求項1で特定される事項を全て含んでいるから、請求項1－4の発明群を発明1に区分する。

（発明2）請求項5－8

独立請求項である請求項5は、請求項1との間に「被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置における粘膜上皮に接触される電極と、電極と前記粘膜上皮との間に発生する生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、生体電気インピーダンスの計測値を指標として、被験者における、女性の生殖に関する推定を行う手段を具備する装置」という共通する技術的特徴を有しているが、当該技術的特徴は文献A（特に、Abstract）に開示されているように当業者には周知であるから、特別な技術的特徴ではない。

よって、請求項5－8の発明は、発明1に区分された請求項1－4と同一の又は対応する技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項5－8は、請求項1－4の従属請求項ではない。

さらに、請求項5－8は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項5－8の発明群は発明1に区分できない。

そして、請求項5－8の発明群は「被験者の子宮の着床能を予測するための装置であって、被験者の子宮腔内及び腔内腔のいずれかの位置まで挿入される電極と、当該位置における局所の生体電気インピーダンスを計測する計測手段と、計測された局所の生体電気インピーダンスを指標として着床能を予測する予測手段と、を具備すること、を特徴とする装置。」という共通する技術的特徴を有しているから、発明2に区分する。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/019026

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2012/070569	A1	31.05.2012	(ファミリーなし)	
WO	2015/146172	A1	01.10.2015	US 2017/0128053	A1
				請求項14, 18, 段落[0001]	
				US 2019/0223755	A1
				US 2020/0163579	A1
JP	2006-525099	A	09.11.2006	US 2009/0171234	A1
				要約, 段落[0054], 図4A	
				WO 2004/098389	A2
US	2022/0296221	A1	22.09.2022	WO 2021/053649	A1
US	2019/0000388	A1	03.01.2019	WO 2017/109481	A1
				CN 108697324	A