

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B132）

評価委員 主担当：真田
副担当：後藤 副担当：山本 技術専門委員：北脇

先進医療の名称	前核期人為的透明帯除去法
申請医療機関	医療法人社団 ミオ・ファティリティ・クリニック
医療技術の概要	<p>これまで体外受精における体外培養環境は、体内環境に近づける努力がなされてきたが、従来の通常培養法では、初期分割不良に伴う反復生殖補助治療不成功症例が存在し苦慮してきた。分割前の前核期に、透明帯（ZP）を除去することで、分割状態が改善し、初期分割時の良好胚率の上昇、胚盤胞到達率の上昇を確認し、初期分割不良に伴う反復 ART 不成功症例において、前核期に人為的透明帯除去を実施し、得られた胚盤胞移植により世界で初めて妊娠出産を経験した。本研究は、透明帯除去を行った胚（ZP-free 胚）を作成し、コントロールは透明帯はそのままの胚（ZP-intact 胚）とし、Time-lapse 機能搭載型培養器にて胚盤胞まで培養し、新鮮胚盤胞移植もしくは凍結保存を実施し、ZP-free 群で得られた胚と、ZP-intact 群で得られた胚に対して統計学的な比較検討を行う多施設共同研究である。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>1) 症例あたりの胚盤胞到達率</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>1) 症例あたりの生児獲得率</p> <p>2) 症例あたりの妊娠 12 及び 22 週時の流産率</p> <p>3) 胚移植あたりの臨床妊娠率（胎嚢確認）</p> <p>4) 臨床妊娠あたりの流産率</p> <p>5) 胚移植あたりの生産率</p> <p>6) 透明帯除去後の生存率</p> <p>7) 正常受精胚あたりの Day2 時の良好胚（Veeck 分類で G2 以上）率</p> <p>8) 正常受精胚あたりの胚盤胞到達率</p> <p>9) 透明帯除去胚における凍結融解後の生存率</p> <p>10) 透明帯と細胞膜間癒着の有無別の良好胚率、胚盤胞到達率</p> <p>○予定試験期間：</p> <p>先進医療告示日～2023 年 12 月（登録期間：～2024 年 12 月）</p> <p>○目標症例数：155 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本申請技術として主要評価項目に係る評価の及ぶ範囲が前核期人為的透明帯除去から胚盤胞到達つまり実際の移植開始前までに留まるとの設定については、少なくとも医療の最終的な成果を評価の基本的視点とするべき先進医療に係る評価としては不適切と考える。この観点から「日本産婦人科学会認定産婦人科専門医」の取得が、出産までに至る最終的な評価に適格と考えられる限りにおいて、実施届出書に定められた実施責任医師の要件は「適」と判断してよいが、一方で実施医療機関の体制としては、緊急時の対応等を他の医療機関との連携体制に全面依存したものであるため具体的にどのような連携体制を本技術特異的に構築しているのかは非常に重要な視点であるが、実際には「対応可能な大学病院等」と記載されているのみでその他に全く具体的記載がなく「不適」とした。医療技術の有用性に関しては、現在本技術について説明されているのは（世界的にも）胚盤胞到達以後の成績に関しては科学的評価をほぼ受けていない単施設の成績であり、しかも申請書類では全般を通して数例の「健児を得た」ことのみにより「評価が確立されている」との趣旨の主張に終始しており、将来的な本技術の評価についての可能性は全く否定はしないものの、先進医療技術として成立するための現時点の有用性を語るには、標準治療との直接比較や普及性に係る所定の評価も未だ成されておらず時期尚早と言わざるを得ない。一方で、このような早期の技術に対しても、「先進医療の迅速評価を可能とする医療機関」が実施することで先進医療としての評価が可能となる仕組みがあるが、この利用に対してもその意図がないことを事前照会にて判断し得た。よってこれら全てに鑑みて、現段階では「不適」とした。</p> <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【実施体制の評価】 評価者： 北脇

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>評価委員による主要な疑義・コメントは全員ほぼ一致しているが、これらに対して現状では十分な回答・修正が得られていない。本技術は有効性、普遍性、安全性の観点から先進医療としての試験を開始するには未だ知見が未熟であり、むしろ現時点では十分なエビデンスレベルの研究を着実に積み重ねるべき段階であると思われる。そのためには試験計画の段階から生殖医療および生物統計の専門家との協力体制のもとに、多施設での検討を行うことが望ましい。</p>	

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 数回数にわたり説明同意文書の記載の不十分についてやり取りを行い、そのつど回答がなされ、何について同意をすればいいのかがある程度明らかになったが、根本的な問題についていまだ疑義があり、それについては十分な回答が得られていない。最も問題なのは、本技術が安全だという前提に立って説明同意文書が作られている点である。安全性については確立しているとしているが、「これまで経験があり熟練している」「健児が生まれている」といった趣旨の説明に終始しており、科学的な安全性について説明同意文書に説得的な説明がなされていない。さらに、副次評価項目として「生児獲得率」が入っているが、胚移植後が研究になるのかについても、説明同意文書において依然として判然としない。また、補償についても、不利益がないので補償しないという記述になっており、本当に補償すべき不利益がないか、未だ明確ではない。先進医療として行う技術としての説明同意文書としては不十分だと判断した。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験における試験計画（たとえば、割付方法・その手順・実施体制、主解析における解析方法の妥当性等）に対する照会事項への回答は未だ不十分と考えられ、現	

時点では試験計画に関連する事項については不適とせざるを得ないと考えます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	155 例		予定試験期間	先進医療告示日～2023年12月（登録期間：～2024年12月）
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 今回申請された技術自体が医療上将来的に有用性が確立あるいは保険診療として普及する可能性やその期待について、決して否定するものではないが、今回申請された本技術に対しては事前評価を担当した構成員の全てから概ね一致した指摘が得られた。すなわち先進医療として1）本技術の未成熟性による時期尚早との判断、2）本技術の安全性が既に確立されているとの科学的説明の欠如、3）医療として評価すべき主要な項目（事象）に対する不適切性、4）試験計画そのものの非妥当性、5）同意説明に関する全般的な不充分性、以上の指摘に集約されると考える。これらについて、事前評価の過程でも度重なる照会や議論がなされ、努力はなされたものの、論点は残念ながら申請医療機関との間では平行線に収斂したと判断せざるを得ない状況である。今回の評価では、解決に相応の時間を要する課題と全面的な要修正事項の存在のために、いったん「不適」の判断とした。今後仮に再申請される場合は、試験計画の段階から生殖医療および生物統計の専門家との協力体制のもとに多施設でさらに十分なエビデンスレベルの研究を着実に積み重ねるとともに、研究計画の内容についても今回の指摘を参考に、場合によっては臨床試験計画支援の専門家と協力しつつ全面的に十分な検討及び改訂を加えて臨まれることを切望する。				