

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年10月25日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾保幸、湯本啓太郎

1. 前核期胚を折半して透明体除去法群と非除去群に分ける際に、前核期胚が奇数個の場合には患者との話し合いの中で割り振ると記載されていますが、もう少し感情が入らない客観的な方法はないでしょうか。加えて、申請者は前核期胚が奇数の場合には2で割り切れない1個をどちらかの群に加えることを意図していると推察されますが、その意味の内容を言及して下さい。

【回答】ご指摘ありがとうございます。試験実施計画書『4-1-4-2 採卵から治療終了時までの実施手順及び観察・検査項目』、患者説明書『6. 本研究の流れ【培養手順】3』において、正常受精数が奇数の場合に関して、追記ならびに記載修正をいたしました。

2. 年齢によって臨床成績が大きく変動することから、年齢によるサブグループを設定することは重要ですが、6群はあまりに細かすぎて1群あたりの症例数が少なくなり統計処理に支障が出る懸念があります。群分けをもう少し工夫できないでしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。試験実施計画書『4-4-2 評価項目』、先進医療実施届出書『7-1 有効性及び安全性の評価』において、群分けを再考し、追記ならびに記載修正をいたしました。

3. 本技術の難易度と安全性についての記載が必要です。

今やレーザーを用いたアシステッドハッチングは保険収載されるに至った普遍的技術となっていますが、今回の申請技術を最終的にそこまで成熟させるには、患者から当然質問されるであろう事項について丁寧に説明しておくことが必要です。実施計画書と患者説明文書の両者に記載して下さい。

【回答】ご指摘ありがとうございます。試験実施計画書『9. 研究対象者に生じる負担並びに予想されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策』、患者説明『9. 研究対象者にもたらされる利益および不利益』において、当該技術の難易度と安全性について、追記いたしました。

4. 患者説明文書には専門用語が多く解説が少ないために、一般人では容易に理解が難しいと思われます。もう少し平易な文章に修正して下さい。

【回答】ご指摘ありがとうございます。患者説明書の文章表現を再考し、追記ならびに記載修正をいたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年10月29日

所属・氏名: ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾保幸、湯本啓太郎

1. 本研究については、ガイドラインに掲載されておらず、本技術に関する報告論文は自施設からの報告1件(ZP-free 胚を用いた参考文献6)しかなく、クリニックの自験例以外に妊娠継続性や正常出産についての記述がなく、また他に実績のある医療機関もないため、現時点ではほぼ世界唯一といえる技術と理解します。さらに自施設からの1報告でも初期分裂における細胞質のフラグメント化を評価したのみで、その後の妊娠継続や正常出産については評価されていない状況です。この状況ではまだ技術的に医療で広く保険収載の是非を評価するには時期尚早な実験医療的段階の技術と言わざるを得ません。

本技術について、さらに技術の普遍性と共に、普及性が担保されるのかについて、さらに純然たる臨床研究において検討を重ねておりますでしょうか。そうでない場合、超早期の技術でありますため、先進医療Bでの申請・実施ができる「先進医療会議における科学的評価の迅速化の対象となる医療機関」における実施を検討されるべきと考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現在臨床研究を進めております。当院を含め、生殖補助医療専門施設のみ4施設において、前方視的多施設共同研究を開始しております。

2. ミオ・ファティリティ・クリニック ホームページ(<https://www.mfc.or.jp>)内に、本技術について、「透明帯除去術は、受精卵が得られるものの形態良好胚の得られない方(2021年2月時点:102名、平均年齢40.4才)に対して2020年1月以降実施してきましたが、その結果、本来、妊娠をほぼ期待できない方の約27%が妊娠されました(胚移植159周期、臨床妊娠28名)。このうち、すでに、3名の方が健児を出産され、本法の安全性についても立証されました。」と記載されています。一方で、先進医療実施届出書様式3号 7-2には「既に実施した症例100例、有効性あり3例、有効性なし又は有害時事象の発生例2例、その他0件」と記載されています。齟齬があるように受け止めますが、説明いただくとともに、残りの症例全てについて、本技術によって継続妊娠・正常分娩に至ったのかを含めてのデータをお示しください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先進医療届出書の内容を改定しておらず申し訳ありませんでした。届出書の記載日より、ホームページの内容を改定したのが後であったため、数に齟齬があるような記載となっ

ております。また、届出書の記載については、枠がそれぞれ3枠であったため、特記すべき症例のみ記載しておりました。他として、残りを追記いたします。

最新のデータですが、2022年10月29日までに、本技術希望があり治療に入られた症例数が260名、採卵630周期です。そのうち胚移植を行ったのは、196名、458周期です。現時点での臨床妊娠数が74名84周期、分娩数36症例、流産37周期、妊娠継続中11症例です。

3. 先進医療で評価する際には、最終的には医療上の最終的な恩恵により評価すべきと考えます。受精卵に未知のマニピュレーションを加えているため、本研究の主要評価項目である胚盤胞到達率の上昇が真に継続妊娠率の増加や、ひいては正常出産の増加に繋がるか否かについては従来法では未評価と考えることができ、それについての評価が本技術においては主要評価項目として真に必要であると考えます。この点についてのご見解をお示し下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。妊娠出産については、受精卵それぞれの状態以外にも様々な因子が影響を及ぼし、その結果継続妊娠に至るのか、流産するのかが決まると考えておりますので、本手技が直接評価可能なのは、同一患者、同一周期に、得られた正常受精胚に対し、透明帯除去を行う群と行わない群の2群にランダムに分け、胚盤胞到達率を検討するべきではないかという考えのもと設定しております。

4. 全編を通して一般人が読む文章として親切的な説明になるよう、病態や専門用語に平易な説明や、場合によっては図示を追加で用いるなど、同意説明文書の全面改訂を求めます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書については、改定を行います。

患者に同意書を渡す際は、医師から説明し、患者要望があれば胚培養士から追加の説明を行う予定としております。また、すでに説明用スライドを用意しておりますので、資料を使いながら、十分に理解していただける体制を構築いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年10月31日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾保幸、湯本啓太郎

1. 同意説明文書について、人為的に透明体を除去するには、不利益が何もない、と書いてありますが、不適切と考えます。「透明体除去時の胚の損傷」が生じる確率、生じた場合の胚や胎児、子どもなどへの影響や不利益がないか、記載をお願いします。

【回答】ご指摘ありがとうございます。同意説明文書、『9. 研究対象者にもたらされる利益および不利益』『予想される不利益』に変更、追記記載しております。

2. 同意説明文書で、利益につき高確率を謳っていますが、それが何によって裏付けられるかについて、説明を追加して下さい。科学的知見に基づいて、必要なことをきちんと書く必要があります。

【回答】ご指摘ありがとうございます。本研究は、複数回の採卵での通常培養において、初期分割不良があり、胚盤胞にならず、移植も凍結もできない方が対象です。同意説明文書『3. この臨床研究の目的、概要について』にて、『我々は、これらの研究結果を踏まえ、毎回の治療にて初期分割不良を呈する難治症例(n(人数)=4)に対し、2019年12月より患者同意を得た後、臨床応用を開始しました。その結果、4症例全てにおいてZP-free法後に形態良好初期胚が得られ、胚盤胞への発育も認められ、これを胚移植して、2症例で継続妊娠が得られ、2020年12月にそれぞれ無事健児を出産されました。また、その後の治療にて、残りの2症例も妊娠されました。従って、我々は、前核期におけるZP-free法が初期分割不良を繰り返し、胚移植できない難治性症例を救済するための有力な手法であると確認しましたが、本法の普遍的効果と限界をより明確にするため、多施設共同臨床研究を開始することにしました。』と前置きすることで、難治性不妊症の方で結果が裏付けされていると考えています。また、先進医療届出書の7-2. 予定の試験期間及び症例数①有効性が認められた事例にも記載しておりますが、260名中、244名の方に有効性が確認できており、90%以上の難治症例において、有効性を認めていると考えています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年11月1日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾保幸、湯本啓太郎

1. 照会回答 2 でご回答いただいた内容を拝見しました。そのうち照会 2-1の回答について、前方視的臨床研究を現在進めておられるとのことですが、係る臨床研究の参加施設は本先進医療技術の実施予定施設と重複しているのでしょうか。次に、なぜこの先行前方視研究の完了と結果の公表による初期エビデンスの開示を待たずに本先進医療を新たに開始しようとご計画されているのでしょうか。またさらに、仮にこの先行前方視研究の完了を待たずに本先進医療を新たに開始しようとご計画されている場合、同じ施設で同じ内容の(全額自費の)先行研究と(混合診療の)先進医療 B が同時に並び立つこととなりますが、同じ criteria の症例をどの様に登録し、わかる目論見であるのかについて、不合理な状況を招く恐れがありますが、ご説明下さい。

【回答】ご指摘ありがとうございます。言葉足らずで申し訳ございません。現在は、JISART 倫理委員会にて、観察研究として承認されている研究として、当院単独で検討を行っているのみとなります。多施設共同で前方視的検討は、本先進医療として新たに開始する予定のものです。

2. 照会 2-2 の回答において、最新のデータについて「2022年10月29日までに、本技術希望があり治療に入られた症例数が 260 名、採卵630周期です。そのうち胚移植を行ったのは、196 名、458 周期です。現時点での臨床妊娠数が 74 名 84 周期、分娩数 36 症例、流産 37 周期、妊娠継続中 11 症例です。」とご回答されていますが、この場合の本治療の選択基準は本技術と全く同じでしょうか。あるいはそれに至らないまでも「本技術の実施希望」によって選択された症例が含まれているでしょうか。また仮に後者の条件を含まず純粹に前者の条件のみに実施された集計結果であったとして、採卵 630 周期(症例 260 名)のうち、分娩 36 症例と継続妊娠 11 例が現時点での成功例で、妊娠継続中の症例が分娩に至るか至らないかについても正確にフォローされてから数字が確定されるべきではありますが、保険医療として先進医療 B で評価されるならば、本来的にこの最終的な分娩数が従来の技術と比べて有意に増加することが統計的に示されるということを主目的に、研究計画と統計設計を実施すべきであると考えます。照会 2-3 の回答とも関連しますが、この点についてご見解をお示しください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。本データは、他施設にて採卵を実施し、反復不成功症例であった本技術実施希望者が含まれております。それらの症例の中には、当院における初採卵での培養として、通常培養と透明帯除去培養の 2 群に分け、培養を行なっておりますが、通常培養、透明帯除去培養とも

に、形態良好胚盤胞に至るケースも散見され、有効性を認めない症例も含まれますので、本データは、今回の研究計画や統計設計には当てはまらないと考えます。

3. 照会 2-3 の回答中では「受精卵それぞれの状態以外にも様々な因子が影響を及ぼし、その結果継続妊娠に至るのか、流産するのかが決まる」とも仰っていますが、本技術においては卵に対するマニピュレーション以外は「全く従来の保険医療の技術・治療と同じ」であるとも仰っていましたので、「その他の様々な因子」については既にバイアスは排除されている状況と考え、ご指摘は当たらないと考えます。いかがでしょうか。ご見解をお示し下さい。

【回答】ご指摘ありがとうございます。EMMA/ALICE、ERA 検査等が、子宮内膜の状態によっては、受精卵の状態がいかに良好であったとしても、妊娠に結びつかないことがあります。また、今回の適応症例としては、複数回の通常培養で形態良好胚盤胞到達率が 10%に至らない方が対象であり、形態良好胚盤胞到達率を上昇させる技術を開発することが目的と考えております。既に、採卵時に透明帯破損卵子を顕微授精により受精させ、得られた胚盤胞を移植し、健児を出産したという内容は報告されておりますので、ヒト受精卵では体外培養において、必ずしも透明帯は必要では無いことは証明されております。さらに、形態良好胚盤胞(Gardner 分類にて AA, AB, BA, BB)は、形態不良胚盤胞(Gardner 分類にて AC, CA, BC, CB, CC)を移植した場合に比して、高い妊娠率が期待できることも、既に報告されています^(文献 8-9)。そのため、形態良好胚盤胞到達率の上昇は、症例あたりの生児獲得率の増加に繋がるため、同一症例、同一周期に得られた正常受精胚を、通常培養と透明帯除去培養の 2 群に分け、それぞれの形態良好胚盤胞到達率を検討することが、本手法の結果を反映できる部分であると考えます。

8. Gardner D, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 73(6): 1155-1158, 2000
9. Goto S, et al. Prediction of pregnancy rate by blastocyst morphological score and age, based on 1,488 single frozen-thawed blastocyst transfer cycles. *Fertility and Sterility*. 95 (3): 948-952, 2011

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年11月3日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾 保幸、湯本 啓太郎

1. 安全性が高いとの記載が見られますが、ZP-free 法(以下、本法)自体は対外で行われるものでありその時点での人体への影響がないのはたしかですが、本法を実施された胚を移植された後にも、これを実施しなかった場合と比べて安全性に懸念がない点を、臨床的観点とともに科学的根拠をもってわかりやすく説明してください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

透明帯は、*in vivo* 環境では、1)免疫学的防御、2)割球分散の回避、が主要な生理学的意義と考えられますが、*in vitro* 環境では、1)は考慮する必要なく、2)に関しては、我々の異常受精卵(3PN 胚)を用いた基礎検討で、透明帯除去後でも割球の接着は維持されることを確認しています。また、レーザーを用いた透明帯除去法の際には、卵細胞膜から距離を置いた部位で照射するよう配慮しており、卵細胞への影響は皆無と考えている。加えて、ヒト受精卵に対するレーザー照射は、透明帯菲薄化(assisted hatching; AH)、着床前遺伝学的検査(PGT-A, -SR, -M)における胚生検、等すでに広く行われています。さらに、臨床の現場では、採卵時に透明帯欠落卵子が得られることがあり、これらの卵子の顕微授精後の受精卵で妊娠し、健児も得られている。これらが科学的根拠となりうると考えます。一方、臨床的観点からは、我々のこれまでの透明帯除去胚による移植成績についてですが、2022年10月29日までに、本技術希望があり採卵を実施した症例数が260名(平均年齢40.6歳)、そのうち新鮮もしくは凍結融解胚移植を行ったのは、196名、458周期です。現時点での臨床妊娠数が74名、そのうち既に分娩したのは36症例となります。これら36名は全て単体妊娠、全て健常児であったことから、本技術は従来の通常培養法と比較しても、同等以上の安全性があると考えられます。

2. 本試験ではZP-free 群とZP-intact 群に割り付けるとのことですが、割付方法が明確ではありません。具体的な方法や必要事項をプロトコルに明記してください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。4-1-4-2『採卵から治療終了時までの実施手順及び観察・検査項目』について、正常受精卵が2個以上得られた場合、無作為に選んだ1個を通常(ZP-intact)培養、次の1個を透明帯除去(ZP-free)培養というように、2系統に分かれるまで割り振りを繰り返し、正常受精

数が奇数の場合、残った1個については、コンピューターにて作成した乱数表に従い、ZP-intact 培養群と ZP-free 培養群のどちらかに割り振る方法を、プロトコルに追記しております。

3. 本試験で統計的有意差が得られれば臨床的意義が大きいとのことですが、主要評価項目である胚盤胞到達率(こちらに関しても定義を明記ください)は surrogate endpoint と思われ、本来見るべきは生児獲得等の endpoint と考えますが、胚盤胞到達率が妥当な主要評価項目である根拠をご教示ください(文献等もあわせてご教示ください)。

【回答】ご指摘ありがとうございます。4-4-2.評価項目『主評価項目』についてですが、本手技の適応症例としては、これまでに複数回の治療における通常培養では、形態良好胚盤胞(Gardner 分類 BB 以上)到達率が 10%未満の患者が対象であり、これらの患者では、胚移植不可で治療の中断を余儀なくされ、これらの患者では、単純に治療の反復しか対応策がない現状です。一方、形態良好胚盤胞(Gardner 分類にて AA, AB, BA, BB)は、形態不良胚盤胞(Gardner 分類にて AC, CA, BC, CB, CC)を移植した場合に比して、高い妊娠率が期待できることも、既に報告されています^(文献 8-9)。そのため、形態良好胚盤胞到達率の上昇は、症例あたりの生児獲得率の増加に繋がるため、同一症例、同一周期に得られた正常受精胚を、通常培養と透明帯除去培養の2群に分け、それぞれの形態良好胚盤胞到達率を検討することが、本手法の結果を反映できる部分であると考えます。

8. Gardner D, et al. Blastocyst score affects implantation an pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertility and Sterility. 73(6): 1155-1158, 2000

9. Goto S, et al. Prediction of pregnancy rate by blastocyst morphological score and age, based on 1,488 single frozen-thawed blastocyst transfer cycles. Fertility and Sterility. 95 (3): 948-952, 2011

また、本検討に参加される症例の背景として、これまでに複数回の治療にて通常培養で、形態良好胚盤胞に至らず治療を中断されてきた方のみとなりますので、通常培養(ZP-intact)した受精卵を移植できる可能性は低くなることが考えられます。加えて、生児獲得までの検討は究極の endpoint になりますが、長期間の解析時間を要することから現実的とは言えず、胚盤胞到達率を主要評価項目としています。

4. 本試験の主要評価項目に対する主解析方法を明記ください。プロトコルの主要評価項目には年齢の各区で評価すると書かれていますが、各区での評価か、群全体での評価のどちらが主解析になるかもあわせて明記ください。また、解析対象集団もプロトコル中に明記ください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。4-4-2.評価項目『主要評価項目』についてですが、主となるのは群

全体での評価ですので、追記しております。また、解析方法も追記しております。

5. 目標症例数設定根拠によると各群の標本を独立として扱っていると理解しましたが、1人の女性から得られる複数の受精卵を ZP-free 群もしくは ZP-intact 群に割り付ける場合、これらを独立標本として扱うことは妥当でしょうか。妥当である場合はその根拠をご教示いただき、妥当である十分な根拠がない場合には、解析計画を含め関連事項を修正ください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。本検討は、症例の背景として、これまでに複数回の治療にて通常培養で、形態良好胚盤胞が得られず治療中断を余儀なくされてきた患者のみですので、母集団の条件としては妥当と考えます。得られた複数の受精卵を無作為に、ZP-intact と ZP-free に振り分けますので、それぞれが独立標本として扱うことができると考えております。

6. 各群に割付られた胚のうち、どちらか一方で胚移植を行い、成功した場合には他方の移植は行わないとのことですが、この場合、副次評価項目にある妊娠率はどのような定義により算出され、どのように比較がなされるのでしょうか(他の流産率等も同様にどのように計算され比較されるか不明でしたので、あわせてご教示ください)。

【回答】ご指摘ありがとうございます。4-4-2.評価項目『副次評価項目』についてですが、記載していた解析方法を修正しております。全項目、カイ2乗検定により解析します。移植周期数を分母とし臨床妊娠を認めた周期数を分子として、臨床妊娠率を算出します。

7. 試験実施計画書 4-4-2に「妊娠率や流産率を t 検定により比較する」との記載がありますが、上記照会事項の回答にもよりますが、当該評価項目に対してこの検定手法は妥当でしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。4-4-2. 評価項目『副次評価項目』について、検定方法を再考し、修正しております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答6

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年 11月 9日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾保幸、湯本啓太郎

(同意説明文書について)

1. 本研究は有効性だけを見るということですが、ZP-free 手技の安全性というのは、どの程度確立しているということでしょうか。説明文書では、安全性は確認できているとしか記載がありませんが、その根拠はどこかで示されておられません。4例についての成功例の記載がありますが、4例で足りるとする根拠について、説明文書に記載してください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

現在までに、本手法にて合計 36 名の健児が無事に出産しておりますので、説明文章 3.『この臨床研究の目的、概要について』に、追記しております。今後、さらに、本手法の安全性を評価するため、多施設共同研究をし、データを蓄積していきたいと考えております。

2. 説明文書の説明が長すぎ、難しすぎます。そのため、どのような技術で何をするのがとても分かりにくくなっています。必要なのは、胚の写真ではなく、どのような手技を行うのか、についての説明です。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

患者様に理解していただける様、要点をまとめ、説明文章 3.『この臨床研究の目的、概要について』を変更しております。

3. 6. 本研究の流れのところですが、通常の治療と今回の研究の区分が明確ではありません。これは、余剰胚に対する研究なのか、それとも生殖補助医療プロセス全体に対する研究なのかがわかりません。あとの、研究協力事項のところを書いてありますが、その記載と、本研究の流れを整理して統合する必要があると考えます。また、受精卵が一回で採卵できなかった場合には、研究から脱落するのか、についての記載も必要です。研究と臨床を明確に分けて記載してください

【回答】ご指摘ありがとうございます。

説明文書 6.『本研究の流れ』について、通常治療と研究の区分をわかりやすくするため、追記しております。

4. 6. 本研究の流れには胚移植か凍結保存となっていますが、凍結保存した胚については、どうするのかについての記載も必要です。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

説明文書 6.『本研究の流れ』に『凍結保存胚について』を追記しております。

5. エンドポイントはいつなのかが明確ではありません。また、生殖補助医療プロセス全体と研究とするなら、そのプロセスにおいて、何をするのかについて、その時期ごとの一覧表が必要です。それも追加してください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

副次評価項目の中に、生児獲得率をいれておりますので、分娩がエンドポイントになります。スケジュール表を作成し、説明文書 6.『本研究の流れ』に追記しております。

6. ZP-free か、そうでない場合のどちらかしか胚移植しないのであれば、どうやって、有効性を判断するのでしょうか。有効性判断の基準を教えてください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

本研究の主評価項目は、透明帯の有無別における胚盤胞到達率にしておりますので、有効性を判断することができると考えております。また、ZP-intact 培養で得られた形態良好胚盤胞と、ZP-free 培養で得られた形態良好胚盤胞の移植成績が同等であることが証明できれば、ZP-free の有効性を判断できると考えております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答7

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年11月14日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾 保幸、湯本 啓太郎

1. 照会回答 5-2 について、たとえば「正常受精胚が 2 個以上得られた場合、無作為に選んだ 1 個を」とありますが、この無作為な選び方は誰がどのように選ぶのでしょうか？また、ご回答いただいた内容からしますと、最初に選んだ 1 個が自動的に ZP-intact 群に割り付けられ、次が ZP-free 群、となるように思いましたが、ここに selection bias の懸念がございます。これらのバイアスへの対処方法も含め、試験の再現性の意味でも、割付手順や割付表を作成するのであればそれらの詳細を記載した手順書を作成いただきたく存じます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。意味を取り違えており、申し訳ございません。1 個目が常に ZP-intact とならないように、症例登録振り分け表を元に、症例登録番号が奇数(1.3.5...)は、1 個目が ZP-intact、2 個目は ZP-free、以降繰り返しとし、症例登録番号が偶数(2.4.6...)は、1 個目が ZP-free、2 個目は ZP-intact、以降繰り返しとします。

2. 照会回答 5-4 について、年齢区分ごとの解析はあくまでサブグループ解析と思われるので、主要評価項目ではなく、別の項に記載ください。主要評価項目には、当該項目およびそれに対する主解析のみをご記載ください。また、改訂されたプロトコルには解析対象集団が明記されていないようでしたが、こちらも追記ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。修正いたします。

3. 照会回答 5-5 について、対象としている患者集団についてはとくに疑義があるわけではなく、1 人の女性から得られる複数の受精卵を 2 群に割り振るわけですので、元々の受精卵の特徴については似たようなものになるのではないかと懸念から、たとえそれらをランダムに 2 群に割り付けたとしても、独立標本として扱うことは妥当ではないのではないかとという意味での質問になります。簡単に言えば、まったく別々の 2 人の女性から 1 つずつ受精卵を得て、それらを ZP-intact もしくは ZP-free 群に割り付ける場合、それら 2 個の受精卵は独立標本として扱うことはわかるのですが、本試験のように同じ女性から得られた 2 つの受精卵は、たとえ無作為に 2 群に割り付けたとしても、元々が同

じ女性から得られた受精卵ですので、先に述べた場合と比べて、独立標本として扱うことが妥当と考えられなかったため質問した次第です。したがって、無作為に割り付けたから独立標本、という回答では根拠になっていないため、再度ご回答ください。

また、これに付随する形で追加でお伺いしたいのですが、1人の女性から場合によっては何度も受精卵を得ることになると思われませんが、この場合には、明らかに同じ女性が各群の標本の中に含まれると思われま。そうであれば、たとえ上述の同じ女性から得られる受精卵を独立標本として扱える妥当な根拠があったとしても、そもそも同じ女性からの受精卵が周期は違うにしても同じ群に存在するので、独立標本として扱うことは不適切ではないでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

医学的、遺伝学的な考えに基づきますと、一人の女性から得られる受精卵の中には、妊娠出産に至る受精卵もあれば、流産に至る受精卵等がありますので、特徴としては似たような群にはなりますが、本質の部分では、独立した群になると考えております。ご指摘の通り、無作為に2群に振り分けますので、元々の受精卵の特徴について同等な2群を作成し、その後、人為的透明帯除去法の実施の有無による発育効果、影響を観察することが目的となりますので、カイニ乗検定をし、それぞれの群の独立性を検定致します。

4. 照会回答 5-6 について、妊娠率の定義に関するご回答ですが、これは各個人で算出されるのではなく、各群で算出されるものかと思いましたが、その理解で正しいでしょうか？ そうだとしても、まだ具体的な計算方法が不明瞭ですので、具体例を用いて計算方法をご教示ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本検討では、各郡における妊娠率を算出致します。

各郡における臨床妊娠率＝胎嚢が確認できた妊娠周期数/胚移植周期数

日本産科婦人科学会が報告している2020年度の治療成績

胚移植あたりの妊娠率の算出方法について

ICSIでは、移植総回数 15821、妊娠数 2849

$2849/15821=18.0\%$ となります。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答8

先進医療技術名:前核期人為的透明帯除去法

2022年11月15日

所属・氏名:ミオ・ファティリティ・クリニック 見尾 保幸、湯本 啓太郎

同意説明文書について

1. 自己負担の金額が記載されていません。記載をお願いいたします。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

8. 研究協力事項について【費用】に透明帯除去費用を追記しております。

2. 補償についての記載がありません。補償の範囲と補償するかどうか記載ください。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

9. 研究対象者にもたらされる利益および不利益【予想される不利益】に、補償の有無について追記しております。

3. 胚移植については、両方の方法で可能な胚が育った場合、どちらを移植するかをどのような方法で決めるのでしょうか？

【回答】ご指摘ありがとうございます。

8. 研究協力事項について【3. 胚移植】に、追記しております。

以上