

先進医療 A 評価用紙 (第1-1号)

評価者 構成員: 新井 一 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	マイクロ流体技術を用いた精子選別
適 応 症	A. 妥当である。 <input checked="" type="radio"/> B. 妥当でない。(理由及び修正案: 女性年齢 43 歳以上が除外基準となっているが、卵子の質の担保という観点からその妥当性の検証が必要)
有 効 性	A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input checked="" 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) B. 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 熟 度	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。 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 checked="" 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。 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。 <input checked="" 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。 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、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 <input checked="" 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	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input checked="" 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: 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 <input type="radio"/> 否 コメント: 上述のごとく卵子の質という交絡因子に関する検討が必要ではないか

<p>総 評</p>	<p>総合判定：<input checked="" type="checkbox"/>適・条件付き適・否</p> <p>コメント：生殖補助医療技術、特に顕微授精においては、射出精子から良好な精子を抽出することが成否を左右する重要な因子の1つである。今回申請のZyMotスpermセパレーター法は安全かつ簡便な技術であり、従来法に比較して妊娠率を改善するとの既報がある。倫理的問題は発生しない。ただし、日本に導入されてから日が浅いため普及していない。</p> <p>生殖補助医療技術の実地臨床における研究は、多くの制約や交絡因子が存在するという困難さが内在している。今回、委員からの指摘をもとに研究の原案が修正され、研究対象は顕微授精を受けるカップルに絞られ、さらに主要評価項目は胚盤胞到達率となっている。統計手法も改善されている。本技術の優位性を評価するうえで可能な限り直接的かつ焦点を絞った研究計画になっていると考えられる。</p>
----------------	---

先進医療A評価用紙（第1-2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 新井 一 先生

先進医療名：マイクロ流体技術を用いた精子選別、精子調整を必要とする不妊症治療	
適応症： 体外受精および顕微授精を受ける不妊症患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（産婦人科、婦人科、産科、または女性診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本産科婦人科学会認定産婦人科医であり、かつ日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること）
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）症例以上・ <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 要（産婦人科、婦人科、産科、または女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" 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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 要（胚を扱うことができる技術者が1名配置されていること）
病床数	要（ ）床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" 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 checked="" 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。
医療機器の保守管理体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 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に事前に開催すること <i>（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）</i>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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）	

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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
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。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

令和 4年 9月 26日

所属・氏名：岡山二人クリニック

羽原 俊宏

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、研究計画書について

主要評価項目として胚盤胞到達率と臨床的妊娠率の2項目が設定されていますが、これは両項目ともに有意に ZyMot 法が優れていることを示すことが必要であり、どちらか1項目で有意差が出るのでは不十分という意味でしょうか。臨床的妊娠率は確かに重要なアウトカムですが、胚盤胞に到達するステップに加えて、子宮内に移植された胚が着床するというもう1段階が必要です。これには他の複数の因子が少なからず影響します。胚盤胞到達率と臨床的妊娠率を同じレベルで評価することは適切でしょうか。ZyMot 法を評価するのであれば、胚盤胞到達率あるいは良好胚盤胞率のどちらか一方を主要評価項目とする方が、より直接的な検証ができると考えます。そして臨床的妊娠率は副次評価項目の1つとする方が論理的と考えます。

以上に関しましてご説明いただき、必要があれば該当する書類等の修正、追記をお願いいたします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘に従い、評価項目を以下のとおり修正いたしました。

●先進医療実施届出書

- ・7 ページ「7-1. 有効性及び安全性の評価」、

●研究実施計画書

- ・2 ページ「【主要評価項目】【副次評価項目】」、

●ロードマップを修正いたしました。

- ・主要評価項目：胚盤胞到達率
- ・副次評価項目：良好胚盤胞率、臨床妊娠率、着床率、流産率

2. 実施届出書、研究計画書について

研究対象に体外受精を受ける患者と顕微授精を受ける患者の両者が含まれています。従来法とZyMot法の2群を統計的に比較するにあたって、両群における体外受精と顕微授精の割合に有意差がないことを示すことで評価する計画と想像されます。しかし、体外受精と顕微授精には女性の年齢や精子所見などにおいて適応に違いがあります。さらにこれ以外の要因においても、妊娠成否に大きく影響する女性の年齢、さらに精子濃度(高度の乏精子症は除外されていますが)や運動率にも範囲が設けられていません。統計にあたっては全体の平均をとって両群間に有意差がないとする計画と想像されます。層別解析の計画もあるでしょうが、主要評価項目が全体での比較となっていることから、多数の交絡因子をおしなべて有意差を取っているように受け取れます。もしそうであれば、仮に2群間で $p < 0.05$ の有意差が得られたとしても、症例の構成比が変化すれば有意差が消失する可能性も懸念されるため、結果をもってすぐさまZyMot法が優れているとは判定しづらいと考えられます。ZyMot法の優位性をより直接的に示せるように、もう少し対象範囲の限定を考慮されてはいかがでしょうか。

以上に関しましてご説明いただき、必要があれば該当する書類等の修正、追記をお願いいたします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

ご指摘の通り、当院で実施した過去の検討では、顕微授精におけるZyMot法において、胚培養成績が有意に高い結果となったことから、今回の対象範囲を顕微授精に変更いたします。

また、女性年齢は卵子の染色体異常率に影響し、胚盤胞到達率、良好胚盤胞率、臨床妊娠率、着床率、流産率いずれにも大きく影響することから、【除外基準】に女性年齢が43歳以上のカップルを追加いたしました。

下記について、文書を追加・変更いたしました。

●先進医療実施届出書

- ・ 7 ページ「5. 被検者の適格基準及び選定方法」、「6. 治療計画」【除外基準】
- ・ 9 ページ「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」
- ・ 14 ページ「先進医療の内容（概要）」【除外基準】

●研究実施研究実施計画書

- ・ 1 ページ「1. 研究・治療 課題名：」
- ・ 2 ページ「3. 研究・治療の目的及び意義」
「4. 研究・治療の方法及び実施期間、実施場所、【主要評価項目】」
- ・ 3 ページ「統計解析手法」
「5. 研究・治療の対象者、選定方針【選定基準】【除外基準】、選定方法」

●ロードマップ「選択基準」「除外基準」

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

令和 4 年 9 月 26 日

所属・氏名：岡山二人クリニック

羽原 俊宏

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、研究計画書について

従来法と ZyMot 法スパームセパレーターについて有意水準 0.05、検出率 80%として検定を行うとして必要症例 200 例を算出していますが、脱落率はどのように想定しているのか示していただけますでしょうか。ご説明願います。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。

脱落率について、過去に当院で実施した研究結果を基に 20%で想定しております。

下記について、追加修正いたしました。

●先進医療実施届出書

- ・ 9 ページ「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」
- ・ 10 ページ「予定症例数」

●研究実施計画書

- ・ 3 ページ「統計学的手法」

●ロードマップ

- ・ 被験者数

2. 実施届出書、研究計画書について

必要症例 200 例の内訳は従来法 100 例、ZyMot 法スパームセパレーター100 例とされていますが、症例の振り分け方法について具体的にどのようにするのか示していただけますでしょうか。ご説明願います。

【回答】

ご指摘を頂きありがとうございます。

症例の振り分け方法について、下記にお示しいたします。

多施設共同前向き非ランダム化比較対象試験とし、

- I. 選択基準①1回以上の顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例に対し、次の体外受精治療計画書作成時に、ZyMot スパームセパレーターを使用した精子調整を提案する。
- II. 患者さまの ZyMot スパームセパレーター使用希望の有無によって、顕微授精実施後の胚培養成績、ならびに臨床成績を比較検討する。
 - ・ ZyMOT スパームセパレーター実施群
ZyMOT スパームセパレーターを使用して精子調整後、顕微授精を実施した際の胚培養成績ならびに臨床成績を出す。
 - ・ ZyMOT スパームセパレーター非実施群（従来法実施群）
従来法で精子調整後、顕微授精を実施した際の胚培養成績ならびに臨床成績を出す。

本比較対象研究は、ZyMOT スパームセパレーターを実施した群（実施群）と実施しなかった群（非実施群）において、それぞれ胚培養成績、臨床妊娠率を算出し、ZyMOT スパームセパレーターの有用性を評価する。

下記について、追加修正いたしました。

●先進医療実施届出書

- ・ 7 ページ「5. 被検者の適格基準及び選定方法」

●研究実施計画書

- ・ 1 ページ「1. 研究・治療 課題名」
- ・ 4 ページ「5. 研究・治療の対象者、選定方針」

3. 実施届出書、研究計画書について

良い精子の選択が胚盤胞到達率や妊娠率の向上に寄与することは明らかですが、一方で胚盤胞到達率や妊娠率に重要なのは卵子の質であり、精子の善し悪しよりもはるかに影響が大きいとされています。したがって、この卵子の質という交絡因子にどのように対応して試験を実施するのかを明確しなければ、従来法と ZyMot 法スパームセパレーターの比較は困難ではないでしょうか。ご説明願います。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

今回の試験について、顕微授精のみでの検討に変更いたしました。

また、【除外基準】に女性年齢が43歳以上のカップルを追加いたしました。

下記について修正いたしました。

●先進医療実施届出書

- ・ 7 ページ「5. 被検者の適格基準及び選定方法」、「6. 治療計画」【除外基準】

- ・ 9 ページ「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」
- ・ 14 ページ「先進医療の内容（概要）」【除外基準】
- 研究実施研究実施計画書
 - ・ 1 ページ「1. 研究・治療 課題名：」
 - ・ 2 ページ「3. 研究・治療の目的及び意義」
「4. 研究・治療の方法及び実施期間、実施場所、【主要評価項目】」
 - ・ 3 ページ「統計解析手法」
「5. 研究・治療の対象者、選定方針【選定基準】【除外基準】、選定方法」
- ロードマップ「選択基準」「除外基準」

4. 実施届出書、研究計画書、ロードマップについて

多施設共同研究を計画しているとのことですが、具体的な計画の内容をお示しいただき、ご説明願います。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

今回の多施設共同前向き非ランダム化比較対照研究について、先進医療 A で認定された後、JISART 会員施設での共同研究参加施設の募集を行い、各施設に合った目標症例数を依頼し、実施する予定です。

下記について、追加修正いたしました。

- 研究実施研究実施計画書
 - ・ 1 ページ「1. 研究・治療 課題名：」
 - ・ 3 ページ「4. 研究・治療の方法及び実施期間、実施場所」

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答3

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

令和4年10月3日

所属・氏名：岡山二人クリニック

羽原 俊宏

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、研究計画書について

「指摘事項2の3」において、「良い精子の選択が胚盤胞到達率や妊娠率の向上に寄与することは明らかですが、一方で胚盤胞到達率や妊娠率に重要なのは卵子の質であり、精子の善し悪しよりもはるかに影響が大きいとされています。したがって、この卵子の質という交絡因子にどのように対応して試験を実施するのかを明確しなければ、従来法とZyMot法スパームセパレーターの比較は困難ではないでしょうか。」とお問合せして、以下のように回答頂きました。

(回答)「今回の試験について、顕微授精のみでの検討に変更いたしました。また、【除外基準】に女性年齢が43歳以上のカップルを追加いたしました。」

上記の回答についてですが、日本産科婦人科学会が全国調査で集計しているARTデータブックの最新版によると、女性の妊娠率は36歳から減少し42歳の患者の妊娠率は36歳の女性の1/2となります。したがって「卵子の質」を女性年齢が43歳以上のカップルを除外することで完全に担保できるのかと言えばその答えは「否」となります。申請者の提案する方法での交絡因子の除外を考えた場合は、36歳以上のカップルを除外する必要があるように思います。この点について、いかがお考えでしょうか。ご説明願います。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。ご指摘の通り、女性年齢43歳未満(42歳以下)の症例を対象とした場合、卵子の質という交絡因子を完全に除外できません。

当院で検討した論文データでの年齢分布をみると(99症例、平均年齢 38.8 ± 4.9 歳)、36歳未満は24症例、临床上必要と思われる症例の24.2%、約1/4程度となります。(39歳未満は39症例で全体の39.3%、40歳未満は41症例で41.4%となっております)

今回提出した研究実施計画書ならびに先進医療実施届出書では、目標症例数を250症例としており、対象年齢を36歳未満とした場合、協力施設の参加が得られない可能性、また単一施設では目標症例数を確保するためには、長期間を要することが危惧されます。

また、当院の検討では、平均年齢が高い反復不成功症例において、ZyMOT スパームセパレーターを使用した周期で胚培養成績が有意に高い結果となったことから、卵子の持つ DNA 修復機能が低下している患者において、ZyMOT スパームセパレーターを使用し、DNA 断片化のない精子を回収、顕微授精することが有用であるのではないかと考えております。

実際に当院で顕微授精を受けた症例の女性平均年齢は 38.1 ± 5.1 歳（2020 年）と高く、保険適用年齢が 43 歳未満であること、臨床で使用する症例の女性年齢も考慮し、対象年齢を 42 歳以下とさせて頂きました。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 4

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

令和 4年 10月 15日

所属・氏名：岡山二人クリニック

羽原俊宏

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、研究計画書について

多施設共同前向き非ランダム化試験を行うとなっておりますが、症例の振り分け方法については、「指摘事項に対する回答2」にもございますように、「ZyMot スパームセパレータの使用希望の有無によって顕微授精実施後の胚培養成績ならびに臨床成績を出す」となっております。

この場合は、スパームセパレータを実施した群(実施群)は、非実施群と比較して既存治療では対処が困難な患者が多く含まれ、比較可能性が損なわれる可能性が懸念されます。また、それによって仮に本技術が良い技術であってもその偏りによって有効性を示し得ないという結果に至る可能性も危惧されます。

ランダム化比較試験を行うことを検討して下さい。仮にランダム化が行えない場合でも、比較対照の取り方を明確にし、ヒストリカルコントロールを用いるのか、同時対照を用いるのか、同時対照を取る場合にはどのような説明に基づき選択を行うのか、などを具体的に定めて下さい。なお、説明・同意文書にも適切に説明がなされることが必要であり、採用する方針に沿った記載を追加して下さい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

試験デザインについて、多施設共同前向きランダム化比較試験に変更いたします。

下記について、追加修正をいたしました。

●先進医療実施届出書

・ 7 ページ「選定方法」

・ 10 ページ「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」
「予定症例数」

・ 15 ページ「選定方法」

●研究実施計画書

・ 1 ページ「1. 研究・治療 課題名：」

・ 3 ページ「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」
「研究デザイン」

・ 4 ページ「選定方法」

●ロードマップ

2. 実施届出書、研究計画書について

これまでの指摘事項などにおいて、卵子の質に関する交絡因子などについてご回答いただいていたかと思えます。指摘事項に対する回答2におきまして、対象年齢については、「対象年齢を 36 歳未満とした場合、協力施設の参加が得られない可能性、また単一施設では目標症例数を確保するためには、長期間を要することが危惧されます」と回答いただいております。

適格基準による対象の絞り込みが行えず、また、ランダム化比較試験の実現可能性が低いのであれば、交絡因子の影響を調整する解析手法、例えば、層別解析(サブグループ解析ではなく、交絡因子の影響を調整した解析)を行うなど、試験デザインに合う解析手法を取り入れて下さい。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

試験デザインについて、多施設共同前向きランダム化比較試験に変更いたします。

3. 上記「1. 実施届出書、研究計画書について」と同内容の追加修正となります。

3. 実施計画書、研究計画書について

多施設共同研究となっておりますが、現時点で、具体的にどのような医療機関と行う予定があるか、ご説明願います。

【回答】

ご指摘をありがとうございます。

今回の多施設共同前向きランダム化比較試験について、先進医療 A で認定された後、改めて JISART 施設での共同研究の募集を行い、実施する予定です。

参加予定施設は蔵本ウィメンズクリニック、女性 ART クリニック、高橋ウィメンズクリニックです。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答5

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

令和 4年 11月 1日

所属・氏名：岡山二人クリニック

羽原俊宏

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. 研究計画書について

本研究は指針に照らして「介入あり」ですので、修正をお願いします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

下記について、「介入あり」へ変更いたしました。

●研究実施計画書

- ・1 ページ「2. 研究・治療の種類」

2. 研究計画書について

研究計画書の記載事項が網羅されていないように思われます。「人を対象にする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」に準じて、記載をお願いいたします。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

「人を対象にする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」P61 に準じ、

下記について、追加修正いたしました。

●研究実施計画書

- ・1 ページ「2. 研究・治療の種類」
- ・2 ページ「4. 研究・治療の方法及び実施期間、実施場所」
- ・6 ページ「11. 研究機関の長への報告内容及び方法」

3. 研究計画書について

以下の点を研究計画書に記載いただくようお願いいたします。

- ・患者を登録する方法と連絡先・登録後の取り消しは不可であること・治療 実施後の登録は不可であることの明示。
- ・登録時に適格かどうかを確認するための方法（登録時の情報を記載する用紙と、症例

報告書は分けるべき)。

- ・ データ収集方法の特定。
- ・ ランダム化をする方法、結果を伝える方法。
- ・ 各医療機関内でのカルテ番号と、研究組織内で使う患者同定の ID との 対応表を誰がどう管理するか
- ・ 解析方法は、主たる解析を一つ特定すること（検定方法、解析対象集団の特定、有意水準の特定を含む）。
- ・ 結果の報告時期の特定が必要。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございます。

上記にお示しいただいた記載内容について、通し番号を付け、

下記内容について、追加修正させていただきました。

●研究実施計画書

- ① 患者を登録する方法と連絡先・登録後の取り消しは不可であること・治療 実施後の登録は不可であることの明示。
→6 ページ「選定方法」
- ② 登録時に適格かどうかを確認するための方法（登録時の情報を記載する用紙と、症例報告書は分けるべき）。
→6 ページ「選定方法」
- ③ データ収集方法の特定。
→10 ページ「データマネジメント」
- ④ ランダム化をする方法、結果を伝える方法。
→6 ページ「選定方法」
- ⑤ 各医療機関内でのカルテ番号と、研究組織内で使う患者同定の ID との 対応表を誰がどう管理するか。
→9 ページ「10. 個人情報の取り扱い」
- ⑥ 解析方法は、主たる解析を一つ特定すること（検定方法、解析対象集団の特定、有意水準の特定を含む）。
→4 ページ「統計解析手法」
- ⑦ 結果の報告時期の特定が必要。
→10 ページ「12. データマネジメント」

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：マイクロ流体技術を用いた精子選別
適応症：体外受精および顕微授精を受ける不妊症患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>これまで受精後の胚質や胚発生、及び生児獲得には主に卵子に起因するとされてきたが、近年精子の関与も報告されており、その要因の一つとして精子 DNA の損傷が注目されている。DNA 損傷の無い精子を選別し、その精子を使用することで胚質の改善に繋がる可能性が指摘されている。日本生殖医学会が発行した生殖医療ガイドラインにおいても、高度な精子選択技術における項目 (CQ22) があり、解説内にて生殖補助医療の成功には運動性が良好で、十分に成熟し、DNA の完全性が高く、構造的に健全である精子を選別することが重要であると記載されている。</p> <p>ZyMöt スパームセパレーターは、精子に損傷を与えるとされる化学物質や遠心分離を行わずに運動性の高い機能的な精子の抽出が可能であり、顕微授精では胚発育や妊娠率・着床率・生産率の向上や流産率の低下が報告されており、ZyMöt スパームセパレーターによる精子選別は有用であると考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象：本研究の対象者は、 <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 回以上顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例で、次の採卵で顕微授精を予定する方 2) 本研究の概要や計画を説明し、同意を得た後、研究対象とする。 <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高度乏精子症の男性不妊患者 (原精液での総運動性精子数が 10 万未満 総運動性精子数＝液量(ml)×精子濃度(1ml あたり)×精子運動率(%)で算出) ・TESE/TESA/PESA の対象となる男性不妊症患者 ・凍結融解精子を使用する患者 ・非同意および上記の対象条件を満たさない方 ・生殖補助医療治療計画書を作成時の女性年齢が 43 歳以上のカップル ・その他、研究責任医師又は研究分担医師等が本研究を安全に実施するのに不相当と判断した症例 <p>選定方法</p> <p>上記適格基準を満たし、本研究への参加を希望し、文書を通じて同意を得たもの。</p> <p>1 回以上の顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例に対し、次の体外受精治療計画書作成時に、研究内容を説明する。(この際、研究に同意・登録後の取り消しは不可能であること、治療実施後の登録は不可能であることも説明する) 研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者より同意が得られた後、適格基準に合致し、不適格基準に該当しない事を確認し、同意書・同意撤回書をお渡しする</p>

(連絡先は同意書へ記入していただく)。なお、研究対象者の同意が得られた場合は、同意取得前の検査結果を採用してよいものとする。研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票に必要事項を全て記入し、FAX で症例登録先である「岡山二人クリニック」(研究事務局)に症例登録票を送付する。その後、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)のインターネット医学研究データセンター(INDICE)のサポートを受けて、ランダム割付を行う。ホームページ上で無作為割付に進み、必要事項を記入後、割付登録を行う。症例登録、割付はすべて Allocation center へインターネットでアクセスして行う。電話や電子メール等での登録・割付は緊急時以外行わない。採卵当日までに実施したランダム割付登録に従い、ZyMöt 法か、従来法か、決定した精子処理について、症例登録確認書に症例を記載し、研究分担医師の施設へ FAX する。採卵当日に割付された精子処理法を実施する。研究対象者には採卵当日に精子処理方法の結果をお伝えする。顕微授精実施後の胚培養成績、ならびに臨床成績を比較検討する。

・分析結果の評価：

ZyMöt スパームセパレーターを用いた精子調整で得られた精子と、従来法を用いた精子調整で得られた精子を用いて実施した顕微授精において、胚盤胞到達率、良好胚盤胞率を比較し、胚移植後の妊娠率、着床率、流産率を比較する。

(効果)

体外受精および顕微授精の胚培養成績の向上、臨床的妊娠率・着床率の上昇、流産率の低下

(先進医療にかかる費用)

先進医療に価格費用は 25000 円である。

医療技術の概要図

マイクロ流体技術を用いた精子選別

申請医療機関：医療法人社団岡山二人クリニック

マイクロ流体技術を用いた精子調整の利点

- 遠心分離をせずに精子を回収するため、精子DNAが物理的に損傷するのを防ぐ
- 活性酸素の原因となる不純物等と遠心しないため、活性酸素による酸化ストレスのダメージにより精子DNA断片化や運動率低下を低減できる
- 精子独自の運動性を利用し、少ない工程で精子を効率よく回収する方法であるため、前進運動性の高い精子が回収できる
- 特殊なメンブレン(膜)構造により、奇形精子や全身運動性の低い精子、不純物(繊維や結石等)などと良好な精子を物理的に分けることができる
- ZyMötスパームセパレーターで回収した精子を使用して体外受精(顕微授精)を実施し胚培養成績の向上が確認された

(Parrella A, Keating D, Cheung S, Xie P, Stewart JD, Rosenwaks Z, et al. A treatment approach for couples with disrupted sperm DNA integrity and recurrent ART failure. J Assist Reprod Genet. 2019;36(10):2057-66.)

(青井陽子・平田麗・青木瞳・小郷真文・花谷美香・高橋浩美・氏平聖子・田口可奈・川原結貴・斉藤寛恵・川上典子・小谷早葉子・増本由美
小坂由紀子・寺田さなえ・吉岡奈々子・羽原俊宏・林伸旨(2021)：マイクロ流体技術を用いた精子選別の有用性の検討。

Journal Of Mammalian Ova Research 39巻2号掲載予定 (論文番号JMOR-2021-0015))

ZyMöt Multi(850 μ l)を使用した精子回収法



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

先進医療での適応疾患：精子調整を必要とする不妊症治療

臨床研究

- 研究名：遠心分離を用いない精子調整法スパームセパレーターの有用性の検討
- 観察研究：岡山二人クリニック
- 期間：2020. 8～2021. 9
- 被験者数：100人
- 結果の概要：ZyMötスパームセパレーターで回収した精子を顕微授精に使用することにより、良質な受精卵が作出でき、妊娠率が向上、流産率が低下した。

この精子回収法により、胚培養成績や妊娠率の向上、流産率が低下する可能性がある。

先進医療

- 試験名：マイクロ流体技術と従来法（密度勾配法、Swim-up法）による精子調整を行った場合の不妊治療成績の比較に関する多機関共同研究
 - 試験デザイン：多機関共同前向きランダム化比較試験（二重盲検法）
 - 期間：実施計画公表日～ 2025年3月31日
 - 被験者数：500例（試験治療群：250例、従来群：250例）
多機関共同研究全体として、より多くの症例登録を見込んでいる
 - 2群に分ける方法：研究対象条件に該当するカップルに説明同意取得後、症例登録、試験治療群と従来群にランダム割付を行う
(UMINインターネット医学研究データセンターのサポートを受ける)
- 【主要評価項目】 胚盤胞到達率
【副次評価項目】 良好胚盤胞率・臨床的妊娠率・着床率・流産率

商品名：ZyMöt スパームセパレーター
不妊治療に用いることを標ぼうして流通する場合

関係学会等の関与による多機関共同研究

保険収載

〔基本的に薬事承認を得ていることを前提とする〕

(不妊治療における精子分別目的で) 薬事承認

【選択基準】

- 1回以上顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかったカップル
 - 次の採卵で顕微授精を予定するカップル
 - 本人の自由意思により文書同意の取得が可能なカップル
- 【除外基準】
- 高度乏精子症のカップル（原精液での総運動性精子数が10万未満
総運動性精子数 = 液量(ml) × 精子濃度(1mlあたり) × 精子運動率(%)で算出)
 - TESE/TESA/PESAの対象となるカップル
 - 凍結融解精子を使用するカップル
 - 生殖補助医療治療計画作成時の女性年齢が43歳以上のカップル
 - 研究責任（分担）医師が本研究を安全に実施するのに不相当と判断したカップル
- 予想される有害事象：無
※ 本法はすべて体外で行われるため、患者への直接的な侵襲はない。

欧米での現状

欧米での薬事承認：有（FDA、CEマーク）
ガイドラインの記載：無
その他：WHOラボマニキュアル第6版、
Human Fertilisation & Embryology Authority

本邦での現状

生殖医療ガイドラインの記載：無

【別添 1】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・医療法人社団岡山二人クリニック

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」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：体外受精および顕微授精を受ける不妊症患者

効能・効果：

本研究により、胚培養成績の向上、着床（妊娠）率の上昇と流産率の低下が期待され、不妊症治療成績の改善につながることが考えられる。

【別添3】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」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

【選択基準】

- ・対象：本研究の対象者は、
 - 1) 1回以上顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例で、次の採卵で顕微授精を予定する方
 - 2) 本研究の概要や計画を説明し、同意を得られた後、研究対象とする。

【除外基準】

- ・高度乏精子症の男性不妊患者
(原精液での総運動性精子数が10万未満
総運動性精子数＝液量(ml)×精子濃度(1mlあたり)×精子運動率(%)で算出)
- ・TESE/TESA/PESAの対象となる男性不妊症患者
- ・凍結融解精子を使用する患者
- ・非同意および上記の対象条件を満たさない方
- ・生殖補助医療治療計画を作成時の女性年齢が43歳以上のカップル
- ・その他、研究責任医師又は研究分担医師等が本研究を安全に実施するのに不相当と判断した症例

選定方法

1回以上の顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例に対し、次の体外受精治療計画書作成時に、研究内容を説明する。(この際、研究に同意・登録後の取り消しは不可能であること、治療実施後の登録は不可能であることも説明する)

研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者より同意が得られた後、適格基準に合致し、不適格基準に該当しない事を確認し、同意書・同意撤回書をお渡しする(連絡先は同意書へ記入していただく)。なお、研究対象者の同意が得られた場合は、同意取得前の検査結果を採用してよいものとする。研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票に必要な事項を全て記入し、FAXで症例登録先である「岡山二人クリニック」(研究事務局)に症例登録票を送付する。

その後、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)のインターネット医学研究データセンター(INDICE)のサポートを受けて、ランダム割付を行う。ホームページ上で無作為割付に進み、必要事項を記入後、割付登録を行う。症例登録、割付はすべてAllocation centerへインターネットでアクセスして行う。電話や電子メール等での登録・割付は緊急時以外行わない。採卵当日までに実施したランダム割付登録に従い、ZyMOT法か、従来法か、決定した精子処理について、症例登録確認書に症例を記載し、研究分担医師の施設へFAXする。採卵当日に割付された精子処理法を実施する。研究対象者には採卵当日に精子処理方法の結果をお伝えする。顕微授精実施後の胚培養成績、ならびに臨床成績を比較検討する。

- ・ZyMOT スパームセパレーター実施群 (ZyMOT 法群)

ZyMOT スパームセパレーターを使用して精子調整後、顕微授精を実施した際の胚培養成績ならびに臨床成績を出す。

• ZyMOT スパームセパレーター非実施群（従来法群）

従来法で精子調整後、顕微授精を実施した際の胚培養成績ならびに臨床成績を出す。

本比較対象研究は、ZyMOT スパームセパレーターを実施した群（実施群）と実施しなかった群（非実施群）においてそれぞれ胚培養成績、臨床妊娠率を算出し、ZyMOT スパームセパレーターの有用性を評価する。

【別添4】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」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

有効性評価：

【主要評価項目】胚盤胞到達率

【副次評価項目】良好胚盤胞率・臨床的妊娠率・着床率・流産率

**【別添5】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」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11月1日～2025年3月31日

予定症例数：250例

既の実績のある症例数：100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	体外受精 反復 不成功 症例	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	分娩	2020年10月3日採卵(7個)。密度勾配法とSwim-up法で精子調整を行い4個顕微授精を実施。2個正常受精し1個胚盤胞に到達し受精卵凍結。⇒2020年12月3日融解胚移植⇒妊娠判定陰性(2020年12月13日)。2021年1月27日採卵(13個)。ZyMotを使用して精子調整を行い10個顕微授精を実施。8個正常受精。5個胚盤胞に到達し受精卵凍結。⇒2021年3月25日融解胚移植⇒2021年4月4日妊娠判定陽性。2021年12月9日女児出産(39週5日3298g)
年齢 42歳 性別 男・♀				
整理番号2	体外受精 反復 不成功 症例	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	分娩	2020年10月24日採卵(6個)。密度勾配法とSwim-up法で精子調整を行い5個顕微授精を実施。4個正常受精。凍結可能な胚盤胞へ到達せず中止。2021年2月12日採卵(7個)。ZyMotを使用して精子調整を行い6個顕微授精を実施。5個正常受精。3個胚盤胞に到達し受精卵凍結。⇒2021年4月7日融解胚移植⇒2021年4月17日妊娠判定陽性。2022年1月3日女児出産(41週3日3534g)
年齢 40歳 性別 男・♀				
整理番号3	体外受精 反復 不成功 症例	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	分娩	2021年1月31日採卵(7個)。密度勾配法とSwim-up法で精子調整を行い4個顕微授精を実施。3個正常受精。胚盤胞へ到達せず中止。2021年4月29日採卵(17個)。ZyMotを使用して精子調整を行い10個顕微授精を実施。10個正常受精。4個胚盤胞に到達し受精卵凍結。⇒2021年7月5日融解胚移植⇒2021年7月16日妊娠判定陽性。2022
年齢 歳 性別 男・♀				

				年 3 月 23 日男児出産 (40 週 3032 g)
--	--	--	--	------------------------------

他 出産 7, on-going2、流産 4、胚質改善＝従来法と比べ、有効胚率向上、
 または獲得胚盤胞グレードの向上、または受精卵凍結ができた方＝48 例
 (病名ごとに記載すること)

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	体外受精 反復不成功症例	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	妊娠 陰性	2020 年 2 月 5 日採卵(10 個)。 密度勾配法と Swim-up 法で精子調整を行い 7 個顕微授精を実施。4 個正常受精。胚盤胞へ到達せず中止。 2021 年 3 月 2 日採卵(4 個)。ZyMöt を使用して精子調整を行い 2 個顕微授精を実施。2 個正常受精。2 個胚盤胞に到達し受精卵凍結。 胚 No.1 : 2021 年 5 月 6 日融解胚移植⇒2021 年 5 月 17 日妊娠判定陽性⇒2021 年 6 月 30 日流産 (妊娠 10 週)。 胚 No.2 : 2021 年 9 月 27 日融解胚移植⇒2021 年 10 月 7 日妊娠判定 : 陰性。
年齢 41 歳 性別 男・♀				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠 :

当院において、2020 年 8 月～2021 年 9 月の間に検討した従来法 (密度勾配法、Swim-up 法) と ZyMöt スパームセパレーターによる精子調整を行った顕微授精 100 例の成績を比較し、採卵後 3 日目良好分割胚率、採卵後 5 日目胚盤胞到達率、良好胚盤胞率、有効胚率において ZyMöt スパームセパレーターで有意に高い結果が得られた。これらのデータに基づき算出すると、従来法 (密度勾配法、Swim-up 法) と ZyMöt スパームセパレーターによる精子調整を行った顕微授精での採卵後 5 日目胚盤胞到達率の差を 8% と仮定し、有意水準 0.05、検出力 0.8、脱落率 0.2 として検定を行う場合、必要な症例数は各 250 例となる。よって、ZyMöt 法群と従来法群で 500 症例を予定している。実際には多施設共同研究を計画しており、より多くの症例のデータを集積できると考えており、共同研究参加施設の募集を行い、各施

設に合った目標症例数を依頼する。

研究デザイン：

JISART 会員施設による多施設共同前向きランダム化比較試験。

ランダム割付は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）のインターネット医学研究データセンター（INDICE）のサポートを受けて、24 時間体制でオンラインで行う。適格基準に合致し、不適格基準に該当しないと判断された研究対象者に対して、研究対象者もしくは本人に治療計画に関する説明のみを行う。臨床研究参加の同意を得らえた研究対象者に対しては、適格基準に合致し、不適格基準に該当しない事を確認し、同意書・同意撤回書をお渡しする（連絡先は同意書へ記入していただく）。研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票に必要事項を全て記入し、FAX で症例登録先である「岡山二人クリニック」（研究事務局）に症例登録票を送付する。その後、ランダム割付を行う。（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）のインターネット医学研究データセンター（INDICE）のサポートを受けて、24 時間体制でオンラインで行う）ホームページ上で無作為割付に進み、必要事項を入力後、割付登録を行う。症例登録、割付はすべて Allocation center へインターネットでアクセスして行う。電話や電子メール等での登録・割付は緊急時以外行わない。Allocation center の症例登録・割付用画面はインターネット医学研究データセンターのサーバー上に設置されており、オンラインアクセスは研究者用サイトからのみ可能である（セキュリティ上の理由にて）。研究用サイトへのアクセスは UMIN ID と一般用パスワードは必要で、さらに症例登録用画面へのアクセスには、UMIN ID とその ID に発行されたインターネットデータセンター用パスワードが必要となる。研究対象者は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）のインターネット医学研究データセンター（INDICE）にて登録時に、年齢と研究機関を層別因子とした層別ブロックランダム化により、治療 A 群（ZyMOT 法群）または治療 B 群（従来法群）に 1 : 1 の比で割り付けられる。ランダム化の手順の決定と割付コード表の管理は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）のインターネット医学研究データセンター（INDICE）で行う。

研究実施期間：

研究対象者登録期間 ：実施計画公表日～2024 年 3 月 31 日

研究対象者観察期間 ：実施計画公表日～2025 年 3 月 31 日

研究実施期間 ：実施計画公表日～2025 年 3 月 31 日

予定症例数：500 例

既に実績のある症例数：100 例

【別添6】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

顕微授精で使用する精子の精子調整に対し、従来法（密度勾配法、Swim-up 法）または ZyMot スパームセパレーターを用いて精子調整を行う。

受精操作実施後、受精卵の発育を観察し、初期胚移植/凍結もしくは胚盤胞移植/凍結を行う。

胚移植実施 2 週間以降に妊娠判定を行う。

【別添7】「マイクロ流体技術を用いた精子選別」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：マイクロ流体技術を用いた精子選別、精子調整を必要とする不妊症治療	
適応症：体外受精および顕微授精を受ける不妊症患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （産婦人科、婦人科、産科、または女性診療科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本産科婦人科学会認定産婦人科医であり、かつ日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること）
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）症例以上・ <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> （産婦人科、婦人科、産科、または女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> （胚を扱うことができる技術者が1名配置されていること）
病床数	要（ ）床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ））・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> ・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。
医療機器の保守管理体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 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に事前に開催すること
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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）・ 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。