

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 佐藤 典宏 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)
適応症	○A. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
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。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。 ○保留
安全性	○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）
技術的 成熟度	○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。 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）	○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。 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。 C. 効率性は同程度又は劣る。 保留
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。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 ○保留
総 評	総合判定： 適・条件付き適・否 ○保留 コメント： コクランレビューによると、従来法と比較した本法による出生率、臨床的妊娠率に改善は見られていない。従って200例を対象とする本研究デザインでは、保険収載につながる結果が得られる可能性は極めて低いと考える。このような観点から現在照会を行っているが、現在のところ判断に足る回答が得られていないため、保留とした。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：北脇 城 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)
適応症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	☐ A. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 ☒ B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 ☐ C. 従来の技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	☒ 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）
技術的 成熟度	☐ 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。 ☐ 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）	☒ 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。 ☐ 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。 ☐ 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。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ ☒ 条件付き適 ・ 否 コメント： 研究計画に関して、顕微授精（ICSI）に供すべき症例の基準を明確にすること、強拡大顕微鏡によって選別すべき精子の客観的な基準を明確にすることが必要である。症例数および技術の普遍性を担保する意味からも、多施設共同研究とすべきである。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 佐藤 典宏 先生

先進医療名： 強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection（IMSI）	
適応症： 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	要（ ）・不要
資格	要（ ）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1）	実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	要（ ）・不要
実施診療科の医師数 注2）	要・不要 具体的内容：
他診療科の医師数 注2）	要・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）	要（ ）・不要
病床数	要（ ）床以上・不要
看護配置	要（ ）対1看護以上・不要
当直体制	要（ ）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理委員会による審査体制	要・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	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・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」の欄を記載すること。

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別
：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)

令和○年○月○日

所属・氏名：

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。

- | |
|---|
| <p>1. 重度の乏精子症の方がIMSIの価値が高まる等の報告があるところですが、本研究計画において、ICSI/IMSIに供すべき症例の選定基準を明確にして下さい。
また、強拡大顕微鏡によって選別すべき精子の客観的な基準を明確にすることが必要と考えますが、いかがでしょうか。</p> |
|---|

【回答】

- | |
|---|
| <p>2. 症例数および技術の普遍性を担保する意味からも、本研究は多施設共同研究とすべきであると考えますが、いかがでしょうか。</p> |
|---|

【回答】

以上

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 2

先進医療技術名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別
：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)

令和〇年〇月〇日

所属・氏名：

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. 割付方法について：

研究実施計画書において、登録数 200 例を IMSI 群 100 例、従来法群 100 例に割り付けると記載がありますが、例えば無作為割付を行うのかどうか等、どのような方法で割り付けるのか、ご記載ください。

【回答】

2. 評価方法について：

研究実施計画書において、技術的安全性と不妊治療への効果について各2項目ずつ記載があります。これらは IMSI 群と従来法群と比較して評価する予定なのでしょうか。

また、その場合、各 100 例で統計学的な評価は可能なのでしょうか。統計学的な評価が可能と判断した理由も含めて、ご記載をお願いします。

【回答】

3. 同意説明文書について：

同意説明文書において、IMSIに係る説明がなされているが、「本研究に参加する 200 例は、IMSI 群と従来法群のいずれかに割り付けられる」という点について、明記をお願いいたします。

【回答】

4. 同意説明文書について：

「⑩ 他の治療方法」のところに「IMSIによる治療を希望されない場合」とあるが、本試験は「顕微授精を受ける不妊患者」であり、割付によって従来法になる可能性がある。故に従来法もこの研究で想定される治療方法に該当するため、「⑩ 他の治療方法」については、IMSI も従来法も行わない際に代替となる治療法があれば記載いただくのが適切と考

えます。ご検討ください。

【回答】

5. 同意説明文書について：

本試験に参加しない場合は従来法を実施、との記載があるが、本試験には参加しないが IMSI 法を希望した場合はどうするのか。その場合の対応について、ご記載ください。

【回答】

以上

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection（IMSI）

適応症：顕微授精を受ける不妊症患者

内容：

（先進性）

従来の顕微授精（Intracytoplasmic sperm injection; ICSI）では、術者が顕微鏡下（400 倍）に、運動性が高く、形態的に良好と思われる精子を選別し、卵に注入する。しかしながら、ICSI にて顕微鏡下で良好と判断した精子でも、強拡大（1000 倍以上）顕微鏡を用いて観察すると頭部に微細な空胞が認められる場合がある。この様な精子頭部内の異常構造体は、精子 DNA の断片化を誘導し、受精卵の染色体の構造異常（相互転座等）や断片化を引き起こし、結果として着床不成功や流産の原因となる可能性が指摘されている。

そのため、最大倍率 6000 倍で精子を観察し、上記の様な空胞等の異常構造を有さない形態良好精子を選別し、その精子を用いて顕微授精を行う IMSI（Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection）の技術が発展してきている。

形態良好精子を選別する意義や効果に高い期待が持たれているが、技術的、経済的な理由から上記の IMSI は、未だ広汎に普及している技術と言いが難いのが現状である。

（概要）

- ・対象：顕微授精による不妊治療を希望するカップル
- ・精子の選別：最大倍率 6000 倍の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内における空胞等の異常構造の有無を確認する。異常構造を認めない形態良好精子のみをガラスピペットに吸引して回収する。
- ・強拡大顕微鏡により選別した形態良好精子を用いる顕微授精（IMSI）：上記の様に回収した形態良好精子を、卵細胞質内に直接、注入する。
- ・受精卵の培養：IMSI 後、精子を注入した卵を培養液内にて培養する。注入の翌日に雌雄両前核の存在を確認し、受精卵とする。注入から 5 日間、着床直前の段階である胚盤胞期胚まで培養する。
- ・胚移植：胚盤胞期に達した胚を新鮮胚移植または凍結融解胚移植で子宮内に移植する。

（効果）

- ・当先進医療の適応により、妊娠率の上昇および流産率の低下に効果が期待される。
 - ・当先進医療の効果の評価ポイントは以下の通りである。
- 1) 技術の安定性の確認
 - ・精子注入後の卵生存率
 - ・胚盤胞期到達率
 - 2) 不妊治療への効果
 - ・着床（妊娠）率
 - ・流産率

(先進医療にかかる費用)

先進医療にかかる費用は 10,000 円である。

先進医療技術の概要図

技術名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別

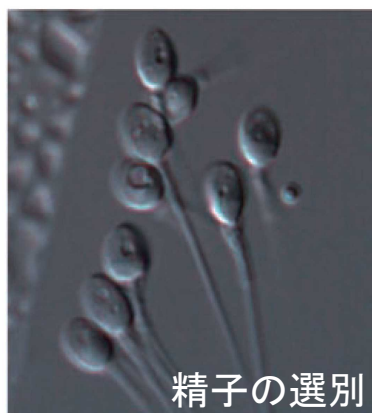
申請者：吉田 淳（医療法人社団 生新会 木場公園クリニック）

概要：高倍率（6000倍）の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内に空胞等の構造異常を認めない形態良好精子を選別し、卵細胞質内に注入する。本技術により、着床率の上昇や流産率の低下が期待される。

強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別



— 採精 —→

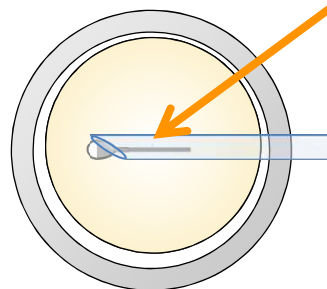


対象：顕微授精による
不妊治療を望むカップル

卵細胞質内への精子注入
（顕微授精）



— 採卵 —→



評価

精子注入後の卵生存率 } 技術の安全性・
胚盤胞期到達率 } 安定性の確認

着床（妊娠）率 } 不妊治療への効果
流産率 }

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：拡大顕微鏡による形態良好精子の選別（IMSI）

先進医療での適応疾患：顕微授精を受ける不妊症患者

関係学会等の主導による
多施設共同研究

臨床研究

- ・ 試験名：Using high magnification to select sperm: a large prospective cohort study comparing ICSI and IMSI (Clin Obstet Gynecol Reprod Med, 2020, 6:1-5)
- ・ 試験デザイン：prospective cohort study
- ・ 試験周期数：9012周期
(IMSI: 5673周期, ICS: 3339周期)
- ・ 結果の概要：IMSI群では、ICSI群と比較し、移植/凍結不適応胚（新鮮胚移植又は受精胚凍結の実施に適さない受精胚）しか得られなかった治療周期の割合が有意に低かった（IMSI: 7.5% vs ICSI: 15.9%, $P < 0.01$ ）。特に重度の乏精子症に対するIMSIにより、妊娠率が70%増加し（OR 1.68, 95% CI 1.19–2.35）、出生数は2倍（OR 2.05, 95% CI 1.36–3.08）となった。流産率も、ICSI（23.2%）よりもIMSI（13.5%）を使用した方が有意に低かった（ $P = 0.03$ ）。

先進医療

- ・ 試験名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別
- ・ 試験デザイン：前向き比較試験
- ・ 期間：2022年4月1日～2023年3月31日
- ・ 被験者数：200例（IMSI群100例、従来法群100例）
- ・ 主要評価項目
 - 1) 技術の安定性の確認
 - ・ 精子注入後の卵生存率
 - ・ 胚盤胞期到達率
 - 2) 不妊治療への効果
 - ・ 着床（妊娠）率
 - ・ 流産率

保険
収載

当該先進医療における

選択基準：顕微授精を受ける不妊症患者

除外基準：無し

予想される有害事象：無し

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験（無）

※ 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】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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 生新会 木場公園クリニック

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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：顕微授精を受ける不妊症患者

効能・効果：

着床率の上昇と流産率の低下が期待でき、結果として不妊症治療成績の改善が期待される。

【別添 3】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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

〈適格基準〉

- ・顕微授精を受ける患者。

〈除外基準〉

- ・なし

【別添 4】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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

主要評価項目：精子注入後の卵生存率、胚盤胞発生率

副次評価項目：着床率、妊娠率、流産率

【別添 5】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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 3 月 31 日

予定症例数：200 例

既の実績のある症例数：約 4000 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

当院では年間約 700 症例の顕微授精を実施しており、その約半数が IMSI を希望している。その半数が当研究への参加承諾を得られると見込んで予定症例数を 200（IMSI：100 症例、従来法：100 症例）とした。

【別添 6】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

- ・精子の選別：最大倍率 6000 倍の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内における空胞等の異常構造の有無を確認する。形態良好精子のみをガラスピペットに吸引して回収する。
- ・強拡大顕微鏡により選別した形態良好精子を用いる顕微授精（IMSI）：上記の様に回収した形態良好精子を、卵細胞質内に直接、注入する。
- ・受精卵の培養：IMSI 後、精子を注入した卵を培養液内にて培養する。注入の翌日に雌雄両前核の存在を確認し、受精卵とする。注入から 5 日間、着床直前の段階である胚盤胞期胚まで培養する。
- ・胚移植：胚盤胞期に達した胚を新鮮胚移植または凍結融解胚移植で子宮内に移植する。

様式第9号

【別添7】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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： 強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)	
適応症：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	☒ 要（産婦人科、産科、婦人科または女性診療科）・不要
資格	☒ 要（日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医、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	☒ 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（10）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ 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)	☒ 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・ ☒ 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）	☒ 要（胚を扱うことができる技術者）・不要
病床数	要（ ）床以上・ ☒ 不要
看護配置	要（対1看護以上）・ ☒ 不要
当直体制	要（ ）・ ☒ 不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ ☒ 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	☒ 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	要・ ☒ 不要
倫理委員会による審査体制	☒ 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。

医療安全管理委員会の設置	要・ ☐ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	☐ 要 (10 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)・ ☐ 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。