

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：子宮内膜刺激胚移植法：
Stimulation of Endometrium -Embryo Transfer; (SEET 法)

令和4年1月31日

所属・氏名：英ウイメンズ セントラルフェティリティクリニック
塩谷雅英

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. 被験者数について

先進医療実施届出書等において、「被験者数」が「1,600 周期」と記載されておりますが、症例数として示す形に統一をしてください。

【回答】生殖医療におきましては一般的に症例の数ではなく、治療周期数で評価を行う事が多く、今回 SEET 法の評価のための基準としている日本産科婦人科学会の妊娠率のデータも治療周期数あたりのデータが公表されていることから、1,600 周期と記載しておりましたが、ご指摘の通り「被験者数」ということですので、1,000 例に訂正いたします。

2. 比較方法について

先進医療実施届出書「7-1. 有効性及び安全性の評価」には、「日本産科婦人科学会より報告されている単一胚盤胞移植による妊娠率との比較を行い有用性の検証を行う」と記載がありますが、例えばどのような要因を考慮した上で比較を行うなど、より具体的な比較方法を事前に定めていただき、先進医療実施届出書及び研究計画書等に明記してください。

【回答】日本産科婦人科学会で公開されているデータに、国内で報告された全国の単一凍結胚盤胞移植による妊娠率のデータ（2017 年の日産婦データ 単一凍結胚盤胞移植の妊娠率 39.3% (50223/127858)）がありますので、当院で SEET 法を実施した全症例の妊娠率との比較を行い統計的に有意な差（有意水準を $p < 0.05$ とする）を検出できればと考えております。また、日産婦のデータには年齢別のデータもありますので、各年齢層（～30 歳、30 歳～35 歳、35 歳～40 歳、40 歳～）別に解析を行い、年齢因子による有効性の検証も予定しておりますので、その旨を先進医療実施届出書及び研究計画書等に明記いたします。

3. 研究デザインについて

同意説明文書には「試験」と記載されておりますが、今回の研究は「観察研究」として実施する予定とのことですので、文言の修正をお願いします。また、研究計画書にも今回の研究は「観察研究」である旨の明記をお願いします。

【回答】ご指摘いただいた通り、同意説明文書内の「試験」の記載を「観察研究」に修正いたします。

4. 保険医療機関の要件について

先進医療実施届出書 25p、「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」においては、医療安全管理委員会の設置は「不要」と記載がされておりますが、特に胚の保存及び胚培養等に係る管理について、例えば間違えて廃棄されてしまったり、保存状態の不良により胚の質が低下する等が考えられることから、安全管理体制が必要と考えられます。医療安全管理委員会の設置を「必要」とする形で、修正をお願いいたします。

【回答】ご指摘いただいた通り、医療安全管理委員会の設置は必要と考えますので「必要」に修正いたします。

5. ロードマップについて

現在の研究計画では、貴施設のみ単施設における計画となっておりますが、保険収載に向けたエビデンスを作るためには、多施設における研究計画が必要と考えます。本研究の後に、あるいは本研究とは別に、多施設共同研究を行う旨をロードマップに明記してください。

また、例えば関係学会の協力を得て、貴施設の研究以外のデータについても収集出来る体制を作っておいていただくことが望ましいと考えますが、可能であるか検討をお願いします。

【回答】ご指摘いただきました通り、多施設共同研究を追加で実施することを計画いたします。まずは現在計画している観察研究の結果について評価を行いたいと考えます。そのうえで、多施設共同研究の計画を行って参ります。ロードマップには観察研究の後に多施設共同研究を計画する旨、明記いたします。また、多施設共同研究を行うにあたり、生殖医療ガイドラインを策定している日本生殖医学会や JISART（日本生殖補助医療標準化機関）に相談申し上げつつ他施設データ収集についても検討を行いたいと考えます。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：タイムラプス

令和4年1月18日

所属・氏名： ミオ・ファティリティ・クリニック
見尾保幸

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. 被験者数について

被験者数 200 例に設定した根拠について、先進医療実施届出書及び研究計画書に具体的な理由の追記をお願いします。(例えば分割率等を評価するのに 200 例で十分であると考えて設定されたのか、臨床的妊娠率についてある程度のめどが立つ数として 200 例だと考えて設定されたのか等)

【回答】

当院において実施される採卵は、年間 700 例、そのうち、新規患者（体外受精・顕微授精を併用）は年間約 125 例と見積もられます。タイムラプスのみの使用を希望される方もいらっしゃるため、これまでの実態から、研究参加率を約 80%と仮定した際に、年間 100 例程度のエントリーが見込まれ、2 年間で 200 例と致しました。また、本検討では、症例数とともに、卵子数が重要ですので、2 系統培養するためには、少なくとも 1 症例 4 個以上の卵子が見込まれますので、培養成績ひいては臨床成績の評価には十分なデータとなると考えています。

2. 解析方法等について

事前評価における指摘事項に対して、「少なくともタイムラプス培養の通常培養で得られた胚に対する非劣性を示したいと考えております」とご回答いただいておりますが、非劣性と判断する場合の判断基準(非劣性マージンの大きさ等)も含め、具体的な解析方法等について、先進医療実施届出書及び研究計画書への記載をお願いします。

【回答】

本研究は、基本的には、通常の培養と比較して、タイムラプス培養がより有効であるかどうかを検討するための研究として考えております。誤解を招く記載となり、申し訳ございませんでした。

本研究における具合的な解析方法につきましては、以下のとおりとなります。

- ① 主要評価項目である分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率（胚移植、凍結胚の割合）については、タイムラプス培養群で得られた胚と、通常

培養群で得られた胚とで、カイニ乗検定を用いて、統計学的な比較検討を行います。

- ② 副次評価項目である、臨床的妊娠率、着床率、生産率については、当院におけるデータ（2019～2020年）によると、タイムラプス培養を行わない場合の体外受精・顕微受精について、臨床的妊娠率は25.5%、着床率は21.3%、生産率は21.3%とされており、本研究で得られたデータと、上記のデータについて、カイニ乗検定を用いて統計学的な比較検討を行います。

次のご指摘にもありますように、本研究の結果のみで、タイムラプス培養が通常培養よりも有効であると結論付けることは難しいと考えております。本研究と並行して行う予定である、次の回答に記載を致しました多施設共同研究で、保険収載に向けた主となるエビデンスを創出し、本研究の結果については補足的な位置づけとして用いることと致します。

3. ロードマップについて

将来的な保険収載に向けたエビデンスを作るためには、本研究の結果を踏まえて、臨床的妊娠率や生産率といった最終的アウトカムを主要評価項目とする、より大規模な研究（多施設共同研究等）が必要と考えます。本研究の後に、このような研究を追加で実施する旨を明記してください。

【回答】

日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業において、「卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出（研究機関令和3年4月～令和6年3月）」という研究課題を採択いただいておりますが、その研究の一環として、令和4～5年度はJISART加盟施設と共に前方視的コホート多施設共同研究（目標症例数100例）を予定しておりますので、そちらについて追記致しました。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：子宮内膜スクラッチ

令和4年1月21日

所属・氏名：英ウイメンズ セントラルフェティリティクリニック

塩谷雅英

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. 研究デザインについて

本技術については、有効性を示す報告がある一方で、大規模 RCT において妊娠率の有意な上昇は得られなかった、という報告もあります。このような背景を踏まえ、将来的な保険収載に向けたエビデンスを構築するために、少なくとも背景因子を整えた比較試験として、研究計画を再考してください。

【回答】

研究計画を見直し、できる限り背景因子をそろえた比較研究を行えるよう、研究デザインを無作為化比較対照研究とし、選択・除外基準等も再考した計画を作成いたします。

2. 症例数について

本技術の有効性を示すための症例数について、統計の専門家にも相談していただいた上で、統計学的な観点から再考してください。

【回答】

統計学的な観点から、想定する有効率、検出力を設定し必要症例数を設定し、その内容も含め研究実施計画書に記載いたしました。

3. ロードマップについて

現在の研究計画では、貴施設のみ単施設における計画となっておりますが、保険収載に向けたエビデンスを作るためには、多施設における研究計画が必要と考えます。可能であれば多施設共同研究として実施することが望ましいと考えますが、少なくとも、本研究の後に、あるいは本研究とは別に、多施設共同研究を行う旨をロードマップに明記してください。

【回答】

本研究を多施設共同研究として実施することとし、研究実施計画書を改訂いたしました。それに合わせてロードマップも改訂を行いました。

以上

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜刺激胚移植法

Stimulation of Endometrium -Embryo Transfer; (SEET法)

先進医療での適応疾患：体外受精-胚移植を必要とする不妊症（反復着床不全を含む）

臨床研究

- ・ 試験名: Stimulation of endometrium embryo transfer can improve implantation and pregnancy rates for patients undergoing assisted reproductive technology for the first time with a high-grade blastocyst
- ・ 試験デザイン: RCT 3群比較試験
- ・ 期間: 2007.4~2008.3
被験者数: 144
結果の概要: SEETは、ART患者の着床率とPRを高めるための効果的な方法である可能性が示唆された。

先進医療

- ・ 試験名:
子宮内膜刺激胚移植法:
Stimulation of Endometrium -
Embryo Transfer; (SEET法)
- ・ 試験デザイン:
単施設前向き観察研究
- ・ 期間: 2022.4.1~2023.3.31
- ・ 被験者数: 1,000症例
- ・ 主要評価項目: 臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目:
血中hCG陽性率、有害事象の発現率ほか

多施設共同研究

※単施設前向き観察研究の結果を評価し、更なるエビデンス構築を行う。

保険収載

当該先進医療における

選択基準：胚移植を受ける不妊症患者

除外基準：これまでの治療経過より感染のリスクが高いと判断された症例

予想される有害事象：下腹部痛、出血を伴うことがある。また、ごくまれに感染（子宮付属器炎、卵管周囲炎、骨盤腹膜炎）を起こすことがある

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)

国内のガイドライン記載(有)

日本生殖医学会: SEET法の有効性を示唆する報告もあるため、治療オプションの一つとして考慮される(推奨レベルC)

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：タイムラプス

先進医療での適応疾患：胚移植を必要とする不妊症

臨床研究

- ・ 研究名：高解像度のタイムラプス撮像による胚発育の評価
- ・ 観察研究
- ・ 期間：2003.4～2014.12
- ・ 被験者数：272胚
- ・ 結果の概要：
高解像度のタイムラプス撮像により、胚の詳細な発生（正常、異常）を理解できた。無侵襲なこの手法により詳細な画像評価を行うことで、妊娠率が改善する可能性がある。

先進医療

- ・ 試験名：タイムラプス培養器と通常培養器での体外培養成績の比較に関する多施設共同研究
 - ・ 試験デザイン：多施設前向きランダム化比較試験
 - ・ 期間：2022年4月～2023年12月末日
 - ・ 被験者数：200例
 - ・ 主要評価項目：分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率（胚移植、凍結胚の割合）
 - ・ 副次評価項目：臨床的妊娠率、着床率、生産率
- 【安全性評価】
流産率、早産率、多胎妊娠率、異所性妊娠の発生率、胎児奇形（染色体異常、形態異常、解剖学的異常）の発生率

多施設共同研究

- ・ AMED 成育疾患克服等総合研究事業
「卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出」
- ・ 試験デザイン：前方視的コホート多施設共同研究
- ・ 期間：2022年4月～2024年3月
- ・ 被験者数：100例
- ・ 主要評価項目：臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目：培養成績（分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率）及び臨床成績（着床率、生産率）

保険収載

選択基準：

- 1) 日本産科婦人科学会の定めるART適応基準に合致する患者
- 2) 採卵により得られた卵子から、正常受精卵数が6個以上の患者
- 3) 研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な患者

除外基準：

- 1) 夫婦両方の染色体検査の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる患者
- 2) 重篤な合併症を有する患者
- 3) その他、研究責任者又は研究分担者が不適切と判断した患者

予想される有害事象：無し ※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

ガイドライン記載：(有)

欧州生殖医学会(ESHRE)のガイドライン(2019)では、タイムラプス培養は、生殖医療に不可欠な手法となってきたと結論付けている。

進行中の臨床試験(無)

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：子宮内膜スクラッチ

先進医療での適応疾患：胚移植を受ける不妊症患者のうち、
これまで反復して着床・妊娠に至らないもの

臨床研究

- ・ 試験名 Effects of endometrial injury on frozen-thawed blastocyst transfer in hormone replacement cycles. 松本由紀子ほか
- ・ 試験デザイン: 無作為割付
2群間比較試験
- ・ 期間: 2013.2~2013.6
被験者数: 124
結果の概要: 凍結融解胚盤胞移植を受けた女性の妊娠率を増加させ、流産率を減少させました。

先進医療

- ・ 試験名: 子宮内膜スクラッチ
- ・ 試験デザイン:
多施設共同無作為割付比較対照研究
- ・ 期間: 2022.4.1~2025.3.31
- ・ 被験者数: 310例(実施群・非実施群各155例)
- ・ 主要評価項目: 臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目: 血中hCG陽性率、
臨床妊娠率
有害事象の発現率ほか

保険
収載

当該先進医療における

選択基準：・ 胚移植時の年齢が43歳以下である

- ・ 胚移植を受ける不妊症患者のうち、これまで良好胚盤胞移植を2回以上行ったものの着床・妊娠に至らない症例 等

除外基準：・ PGT-Aを行った胚を移植予定の症例

- ・ 2個胚移植を行う症例 等

予想される有害事象：下腹部痛、出血を伴うことがある。また、ごくまれに感染（子宮内膜炎、子宮付属器炎、卵管周囲炎、骨盤腹膜炎）を起こすことがある

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)

国内ガイドライン記載: (有)

日本生殖医学会: 着床に与える影響は定まっていない(推奨度レベルC)

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

先進医療での適応疾患：胚移植を受ける不妊症患者（胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る）

関係学会等の関与による
多施設共同研究

臨床研究

- ・ 試験名：ICSIにおける SpermSlow™を用いた成熟精子選別と臨床成績の検討
- ・ 試験デザイン：ランダム比較試験
- ・ 期間：2008年1月～2009年7月
- ・ 被験者数：130症例
- ・ 結果の概要：ヒアルロン酸を用いて精子を選別した群の方が対照群と比較して受精率、Day3良好胚獲得率が有意に高く、流産はヒアルロン酸を用いて精子を選別した群ではみられなかった。

先進医療

- ・ 試験名：胚移植後の反復流産患者におけるPICSIの治療効果に関する前方視的ランダム比較試験
- ・ 試験デザイン：前向きランダム比較試験
- ・ 期間：2022年4月1日～2026年3月31日
- ・ 被験者数：132周期(各群66周期)
- ・ 主要評価項目：ICSI群とPICSI群、各群のDay3におけるグレード1胚率
- ・ 副次評価項目：ICSI群とPICSI群、各群の受精率、胚盤胞到達率、妊娠率、流産率、HBAスコア

保険収載

当該先進医療における

選択基準：胚移植を受ける不妊症患者（胚移植後に反復して流産を認めたもの、あるいは奇形精子を伴うものに限る）

除外基準：TESE/TESA/PESAの対象となる男性不妊患者。凍結融解精子を使用する患者。採卵前の30日以内に試験試薬を使用した患者。

予想される有害事象：特になし。

欧米での現状

薬事承認：米国(有) 欧州(有)

ガイドライン記載：(有)

生殖補助医療における高度な精子選択技術を行うことを考慮してもよいが十分な根拠はない。(C)