

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 柴田 大朗 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	二段階胚移植法
適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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。
安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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）	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> 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 type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 判定困難
将来の保険 収載の 必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適・条件付き適・否 コメント：効率性については現時点で保険導入されている特定不妊治療の医療技術が存在せず比較が困難であるため、判定困難とした。別途申請されているSEET法を用いた胚移植を実施したものの妊娠に至らない方を対象にする旨が明確になされたため、当初案によって生じ得る問題は解消された。今後、今回の先進医療の結果に基づき多施設での検討がなされる必要があると考える。

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： 柴田 大朗 先生

先進医療名：二段階胚移植法 適応症：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 効能・効果：臨床的妊娠率の向上	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（産婦人科、産科、婦人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専門医であり、専門医取得後不妊治療に2年以上従事した者）・不要
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)	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・ <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、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)	<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）・不要
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：有害事象が発生した場合の緊急搬送等
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	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。（本治療法は複数の胚を移植することによる多胎の可能性があるため、適応（対象）症例の選定には十分な配慮が必要と考えられる。当該施設における本治療法の実施の適否は医療機関の長が決定するが、その際に必要と判断されれば倫理委員会へ諮問すること）
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	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10症例以上）・不要

先進医療A評価用紙（第1-2号）

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。

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：二段階胚移植法

令和4年3月7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. 研究計画書について

「胚移植後妊娠の有無を確認し、胚移植当たりの臨床妊娠率を算出し、既存のデータ(日本産科婦人科学会より公表)と比較を行い、二段階胚移植法の有用性を評価する。」と書かれておりますが、本研究の結果得られる臨床妊娠率の比較対照となる既存のデータ(日本産科婦人科学会より公表)の具体的値を計画書上に明示すると共に、解析方針・方法を具体的に計画書(3.8 検証方法の項)に明記してください。

【回答】

当初の計画では日本産科婦人科学会の公表データと比較する予定でしたが、計画を見直し、当院において二段階胚移植群と初期胚2個移植群および胚盤胞2個移植群との比較研究を行う事といたしましたので、計画書を改訂いたします。

2. 研究計画書について

同時期に本法を改良されたと説明されている SEET 法が同一医療機関から申請されており、両者が並行して実施されることになりえますが、①その先進医療下での使い分け、②SEET 法よりも本法の方が多胎のリスクが高い可能性がある状況で、臨床研究の結果が得られた時点で、SEET 法と本技術の妊娠率上昇効果が同程度であったときにどのような結論を導くことを想定しているのか、③最終的に保険導入する際に本技術と SEET 法をどのように比較するのか、またその比較に必要な情報は研究計画書で定められた評価項目でカバーされているのか、④SEET 法と本法とを共に保険導入すべきとの考えである場合、その根拠は何か、⑤本法について(特に多胎のリスクについては明確に追記を御願います)説明を御願います。

【回答】

- ① ④SEET 法は二段階胚移植法の技術を応用して開発されたものであり、両者は共通の考え方をもとにした技術ではあるが、それぞれ独立した技術であると考えております。SEET 法は二段階胚移植法による多胎妊娠のリスクを軽減できるものであるため、胚盤胞の凍結融解胚移植においては、SEET 法を第一選択とすべきと考えます。しか

しながら、1回の採卵による胚培養によって複数の胚盤胞が得られた場合でも、SEET法を実施するために必要なリンス液は、SEET法1～2回分しか回収できないため、SEET法によって妊娠に至らない場合は、次の移植法の選択肢として二段階胚移植法が有用と考えられます。以上のことから、両技術ともに保険導入を目指したいと考えております。

- ② ③上記回答の中でも述べました通り、二段階胚移植法はSEET法で妊娠に至らない場合の有用な選択肢のひとつとしての位置づけられると考えております。したがって、SEET法と二段階胚移植法の優劣の検証ではなく、両技術がそれぞれ、単一胚盤胞移植あるいは2個胚移植と比べ妊娠率を向上させることを検証するための計画であると考えております。
- ⑤ 二段階胚移植法は初期胚移植と胚盤胞移植を同一周期に行う技術であり、初期胚と子宮内膜のクロストークにより、胚盤胞移植に向けて子宮内環境を、より着床に適した状態に導くと考えられます。また、妊娠可能な初期胚を移植することで、妊娠率の向上も期待できます。一方で本技術は合計2個の胚を移植するために多胎妊娠となる割合が上昇する可能性があります。したがって、二段階胚移植法を実施するにあたっては、生殖医学会の「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」を遵守するとともに、母体の多胎リスクが高い症例を対象としないなど十分に配慮して実施する計画としております。

3. 研究計画書について

一年間の実績を下に450例(450周期)を対象者数の設定根拠とされていますが、前項の問いを踏まえ、この対象者数で(バイアスは一旦度外視)精度の面でどの程度の結果が得られるのか(例えば前項で検定をする予定なのであればその検出力など)を計画書に明記してください。

【回答】

指摘事項1の通り、計画書を改訂いたしますので、計画書に明記いたします。

4. 研究計画書について

P8: 重篤な有害事象が発生した際の対応については、「先進医療の定期報告等」のうち「安全性報告等」の規定に従った報告が必要であり、その旨を明記してください。

【回答】

ご指摘の通り、重篤な有害事象が発生した場合は、「先進医療の定期報告等」のうち「安全性報告等」の規定に従った報告を行う旨を記いたします。

5. 研究計画書について

文書全体にわたり、「臨床試験」「試験」と記載がございますが、観察研究であれば、臨床研究、本研究等と書く方が適切と思われるため、修正を御願います。

【回答】

ご指摘の通り、「臨床試験」「試験」の記載は、「臨床研究」、「本研究」等の記載に修正いたします。

6. 研究計画書について

P8:「保険適応外」と記載されている箇所について、「保険適用外」に修正を御願います。

【回答】

ご指摘の通り、「保険適応外」の記載を「保険適用外」に修正いたします。

7. 説明・同意文書について

P2:「二段階胚移植法は1997年に私どもが開発しこれまでに多くの施設で導入された移植法です。」と記載がされていますが、計画書記載内容(「1999年に滋賀医科大学にて二段階胚移植が考案された。’)との記載に齟齬があるように見受けられます。事実関係を整理し、整合性を取った正確な記載に変更をお願いします。

【回答】

ご指摘の通り、説明に齟齬が見受けられますので、説明同意文書の記載を、「二段階胚移植法は1999年に滋賀医科大学で考案され、私どもの施設でいち早く実用化しこれまでに多くの施設で導入された移植法です。」に変更いたします。

8. 説明・同意文書について

P2:「先進医療」とは高度な医療技術を用いた治療法や技術のうち、公的医療保険の対象になっていないものです。「二段階胚移植法」は先進医療として、厚生労働大臣によって認められた医療技術です。」という記載がされていますが、「先進医療」とは高度な医療技術を用いた治療法や技術のうち、現時点では公的医療保険の対象になっておらず、その対象とすべきものかどうか評価を行うことが必要とされているものです。「二段階胚移植法」は、厚生労働大臣によって先進医療制度の下で評価を行うことが認められた医療技術です。」などと文章を改めていただく必要があると考えられますので、修正を御願います。

【回答】

ご指摘の通り、先進医療に関する説明を、「先進医療」とは高度な医療技術を用いた治療法や技術のうち、現時点では公的医療保険の対象になっておらず、その対象とすべき

ものかどうか評価を行うことが必要とされているものです。「二段階胚移植法」は、厚生労働大臣によって先進医療制度の下で評価を行うことが認められた医療技術です。」のように修正いたします。

9. 説明・同意文書について

5と同様の指摘となりますが、文書全体にわたり、「臨床試験」「試験」と記載がございますが観察研究であれば、臨床研究、本研究等と書く方が適切と思われるので、修正を御願います。

【回答】

指摘事項5と同様に、説明同意文書も修正いたします。

10. 説明・同意文書について

P1:「方に対して」と記載されている箇所について、「方に対して」と修正してください。

【回答】

ご指摘の通り、誤記がありましたので修正いたします。

11. 説明・同意文書について

ロードマップに記載いただいている先行研究において、二段階目の移植を行えない方が4割弱いたようですが、本研究においても同様に二段階目の移植を行うことのできない方が一定の割合で生じることが想定されます。二段階目の移植を行えない方の割合やその際の対応についてご説明いただくとともに、同意説明文書にも明記を御願います。

【回答】

先行研究は新鮮胚移植周期で検討されたため、ご指摘の通り初期胚移植後に胚盤胞が得られなかった症例が約4割ありました。本研究計画では、新鮮胚移植と凍結融解胚移植による二段階胚移植の成績について検証を行います。新鮮胚移植では、先行研究と同等の割合で、二段階目の移植を行えないケースが起こり得ると考えられますが、二段階胚移植の利点として、先に初期胚移植を行うため、胚盤胞移植を予定していたものの胚盤胞ができずその周期で移植ができないというケースを避けることが可能となります。凍結融解胚移植では、初期胚および胚盤胞の凍結胚が得られている症例を対象としております。したがって、突発的な有害事象が発現した場合等を除き、二段階目の移植を行うことができない症例はほぼないと考えられます。二段階目の移植ができなかった場合は、原因となった事象の処置と合わせて、初期胚移植例として、通常通りの診療を行う事になります。同意説明文書にはその旨を記載するようにいたします。

12. ロードマップについて

「450 周期」との記載は、計画書や説明・同意文書に合わせ「450 名(450 周期)」と修正してください。

【回答】

症例数の見直しと合わせまして、ご指摘の通り修正いたします。

13. ロードマップについて

保険収載に向けた矢印のところに、「更なる検討が必要」である旨を追記ください。

【回答】

ご指摘の通り、追記いたします。

14. 先進医療実施届出書について

前項までの改訂を踏まえ、その内容と同一内容となるよう、先進医療実施届出書の記載を修正ください。

【回答】

頂いた指摘事項により修正を行った点につきまして、先進医療実施届出書の記載も修正いたします。

15. 研究デザインについて

可能であれば、多施設共同研究として研究を実施していただくよう、ご検討を御願ひします。

【回答】

本研究計画を、そのままの形で多施設共同研究として実施するのは困難であると考えております。ロードマップとしましては、本観察研究終了後に、その結果を評価したうえで、学会やJISART等の団体に協力を仰ぎながら、適切な多施設共同研究を計画して参りたいと考えますので、その旨を追記いたします。

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：二段階胚移植法

令和 4年 4月 8日

所属・氏名：英ウィメンズクリニック・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. 説明同意文書について

今回の先進医療において、SEET 法と二段階胚移植法の優劣の検証を目指していないことは理解出来ました。ただ現時点では多胎リスクが高い症例を除いた対象においても SEET 法が第一選択と貴施設自身が考えられているものと理解しております。

この点、及び、2 つの先進医療が並行して実施されていることを、説明・同意文書上に明示していただいてもよろしいでしょうか。

2. 説明同意文書について

多胎リスクが高い症例を除いた対象においても SEET 法が第一選択と申請医療機関自身が考えていることは理解できました。ただ、そうなりますと、二段階胚移植法を先進医療として申請する意義が理解できません。

前回指摘しました「2 つの先進医療が並行して実施されていることを説明・同意文書上に明示」に加えまして、SEET 法と比較した被験者の選択・除外基準、利益・不利益およびその比較考量、他の治療法(二段階胚移植法ではなく SEET 法も選べるということ)を、説明同意文書に記載いただいてもよろしいでしょうか。

【回答】多胎リスクが高い症例でない場合も、SEET 法が可能な症例は第一選択として SEET 法を実施する方針としております。しかしながら SEET 法で使用するリンス液は通常、一度の採卵～胚培養、胚凍結につき 1 回分～2 回分のみ得ることができます。すなわち、一度の採卵で複数の胚が凍結保存できた場合でも、SEET 法は一度ないし二度しか行うことができません。したがって、SEET 法により妊娠に至らなかった場合の次の治療の選択肢として二段階胚移植法の意義があると考えております。

ご指摘いただいた通り、SEET 法と二段階胚移植法の二つの先進医療が並行して実施されている旨および SEET 法と比較した被験者の選択・除外基準、利益・不利益およびその比較、他の治療法(二段階胚移植法ではなく SEET 法も選べるということ)を、説明同意文書に記載いたします。

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：二段階胚移植法

令和 4年 4月 11日

所属・氏名：英ウィメンズクリニック・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. 説明同意文書について

「SEET 法により妊娠に至らなかった場合の次の治療の選択肢として二段階胚移植法の意義がある」という点は理解いたしました。その上で、今回の先進医療が「SEET 法により妊娠に至らなかった人」を対象にするのか、SEET 法実施の有無に関わらず選択・除外基準を満たせば対象とするのか、この点が曖昧です。

除外基準のところには、「次の治療を予定している方」とあり、そこに「SEET 法」との記載がございます。この「SEET 法を予定している方」が何を指しているのかが不明瞭です。「予定」とは何なのか、「予定していない」とはどういう場合なのか、がよくわかりません。もし申請者が「SEET 法により妊娠に至らなかった方」あるいは「何からの事情で SEET 法を実施できない（できなかった）方」を対象と意図しているのであれば、その点を明記した方がわかりやすいと思われれます。

今回の対象が、「SEET 法により妊娠に至らなかった方」あるいは「何からの事情で SEET 法を実施できない方」であるか否かを、明記してください。対象が、上記と異なるならば、SEET 法実施と、選択基準の考え方を改めて示してください。

【回答】ご指摘の通り、二段階胚移植法を計画している方に、「SEET 法を予定している」という記載には違和感ございました。

これまでご説明して参りました通り、SEET 法は二段階胚移植法の考え方をもとに開発した技術であり、二段階胚移植法と SEET 法はともに、子宮内環境を整え、胚盤胞移植における着床率、妊娠率を向上させることを期待した技術です。したがって、1回の胚移植に当たり両技術を併用することはありません。

二段階胚移植法は SEET 法を用いた胚移植を実施したものの妊娠に至らない方を対象にすることを基本に考えておりますので、対象となる方の記載にその旨を追記いたします。併せて研究実施計画書にも、同様に追記いたしました。

また先述のように、二段階胚移植法を計画した段階で SEET 法を予定することはあり得ませんので、除外基準から SEET 法を予定している方を削除することといたします。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：二段階胚移植法

適応症：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

内容：

(先進性)

生殖補助医療における反復不成功例のなかに、形態良好胚を移植しているにもかかわらず妊娠にいたらない着床不全症例が存在する。着床不全の原因のうち、子宮および卵管側の器質的要因として子宮粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープ、子宮内膜症、子宮奇形、卵管水腫などが挙げられる。一方、機能的要因として性ステロイドホルモンや胚因子の刺激に対する子宮内膜の反応異常に起因する胚受容能の異常などが考えられている。これらのうち胚由来因子の欠如または減少による子宮内膜の胚受容能の低下に起因する着床率低下を改善する方法として、1999年に滋賀医科大学にて二段階胚移植が考案された。二段階胚移植は着床周辺期の胚と子宮内膜はシグナル交換(クロストーク)をしており、胚は着床に向けて子宮内膜の局所環境を修飾していることを示したマウスを用いた基礎研究に基づいている。二段階胚移植法では day2 に初期胚を移植し、残りの胚は培養を継続し、引き続き day5 に胚盤胞を移植する。初期胚にはクロストークにより子宮内膜の胚受容能を高める働きを期待し、継続培養によって選択された胚盤胞がより高い確率で着床することを期待している。以来、特に反復 ART 不成功例に対する移植方法として他施設にて用いられ良好な成績を挙げており、誌上報告もなされている。

胚盤胞移植は継続培養により移植胚の選択が容易になることや、胚発生と子宮内膜が同調することなどにより、高い着床率を得ることができるとされる移植方法である。しかしながら、その妊娠率は 50%前後にとどまっている。胚盤胞移植における着床不全の機能的要因として、移植胚盤胞の子宮内での発生停止や透明帯から孵化できないなどの胚に起因する要因と、子宮環境の不全による要因などが考えられる。

着床に適切な子宮内膜の分化、すなわち **implantation window** は性ステロイドホルモンの制御のみならず、胚と子宮内膜のクロストークによって導き出されると考えられており、クロストークは初期胚の段階からなされているとも考えられている。ところが、ホルモン調節周期における胚盤胞移植では、性ステロイドによる子宮内膜の分化は行われているものの、胚盤胞が移植されて初めてクロストークが開始するため、子宮内膜の着床準備が遅れ、着床不全が起き妊娠不成立となる、または着床遅延が生じている可能性がある。

Zhang らは day 3 移植例と day 5 移植例の妊娠周期での hCG 濃度を比較し、day 5 の方が低値であることを報告している。かれらは、day 5 移植例の hCG 濃度が低値であるのは長期培養による胚へのダメージが原因であると考察しているが、胚と子宮内膜のクロストークの開始が day 5 移植では day 3 移植に比べて遅れるために生じたことに起因する着床遅延によるものとも考えることもできよう。

(概要)

治療計画

○ 新鮮胚移植の場合

体外受精により作出された受精卵を体外で 2~3 日間培養し、得られた初期胚 1 個について胚移

植を行い、残った初期胚についてはさらに継続して培養を行い受精から 5～6 日で得られた胚盤胞をさらに胚移植する。採卵後 15 日目頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、研究は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として試験は終了とする。

○ 凍結融解胚移植の場合

体外受精により作出され初期胚の一部を凍結保存する。残った初期胚についてはさらに継続して培養を行い受精から 5～6 日で得られた胚盤胞について凍結保存を行う。保存された初期胚および胚盤胞を、翌周期以降に二段階胚移植を行う。

二段階胚移植（凍結融解胚移植）は自然排卵周期またはホルモン補充周期で行う。

自然排卵周期の場合は月経 10 日目頃より数回の診察を経て排卵日が確定しホルモン値や子宮内膜厚等に問題なければ、排卵後 2～3 日目に凍結保存していた初期胚を 1 個融解して移植する。移植の手技は通常の胚移植と同様である。

さらに排卵後 4～6 日目に凍結保存した胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。胚移植時には感染のリスク等を鑑み、医学的に必要と判断された場合には抗生剤の処方を考慮する。

ホルモン補充周期では月経開始 2 日目から卵胞ホルモン製剤の投与を開始し、月経 12～14 日目の診察でホルモン値や子宮内膜厚の確認後問題なければ月経 15 日目より黄体補充を開始する。黄体補充開始後 2～3 日目に、凍結保存していた初期胚を 1 個融解して移植する。移植の手技は通常の胚移植と同様である。

さらに排卵後 4～6 日目に凍結保存した胚盤胞を 1 個融解して移植を行う。胚移植時には感染のリスク等を鑑み、医学的に必要と判断された場合には抗生剤の処方を考慮する。

排卵または黄体補充開始後 15 日目頃に血中 hCG を測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、研究は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として試験は終了とする。

胚移植当たりの臨床妊娠率を算出し、二段階胚移植の適応となるが、必要な初期胚と胚盤胞が得られない等の理由から初期胚 2 個移植あるいは胚盤胞 2 個移植を行った症例を対照群として、妊娠率の比較を行い有用性の検証を行う。

（効果）

胚盤胞移植における妊娠率の向上が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

先進医療に係る費用は新鮮胚移植の場合 75,000 円、凍結融解胚移植の場合 120,000 円である。

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：二段階胚移植法

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2回以上の胚移植を行ったものの着床・妊娠に至らないもの

臨床研究

- ・ 試験名：Goto S, et al.: Effectiveness of two-step (consecutive) embryo transfer in patients who have two embryos on day2: comparison with cleavage-stage embryo transfer.
- ・ 試験デザイン：2群間比較観察研究
- ・ 期間：2000.4～2003.12
- 被験者数：180
- 結果の概要：2段階群の妊娠率と着床率は対照群よりも有意に高かった。

先進医療

- ・ 試験名：二段階胚移植法
- ・ 試験デザイン：単施設前向き観察研究
- ・ 期間：2022.4.1～2024.3.31
- ・ 被験者数：750周期
- ・ 主要評価項目：臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目：血中hCG陽性率、多胎妊娠率、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

主な適格基準：

- ・ 胚移植を受ける不妊症患者のうち、これまでSEET法の実施も含め2回以上の胚移植を行ったものの着床・妊娠に至らないもの

主な除外基準：

- ・ 帝王切開による出産歴のある患者、子宮筋腫核出等の手術歴のある患者等、多胎妊娠がハイリスクと考えられる症例

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：（無）

現在、多くの施設で妊娠率の向上のための治療の選択肢となっている。類似の技術にSEET法がある。

二段階胚移植法の概要図

【概要】

二段階胚移植法ではday2に初期胚を移植し、残りの胚は培養を継続し、引き続きday5に胚盤胞を移植する。初期胚にはクロストークにより子宮内膜の胚受容能を高める働きを期待し、継続培養によって選択された胚盤胞がより高い確率で着床することを期待している。特に反復ART不成功例に対する移植方法として多くの施設にて用いられ良好な成績を挙げている。

○新鮮胚移植の場合

採卵2日後に初期胚移植



採卵5日後に胚盤胞移植



○凍結融解胚移植の場合

排卵(黄体補充開始)2日後に初期胚移植

排卵(黄体補充開始)5日後に胚盤胞移植

【別添 1】「二段階胚移植法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・英ウイメンズセントラルファティリティクリニック

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「二段階胚移植法」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：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

効能・効果：臨床的妊娠率の向上

【別添3】「二段階胚移植法」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：

- ・胚移植を受ける不妊症患者のうち、これまで SEET 法の実施も含め 2 回以上の胚移植を行ったものの着床・妊娠に至らないもの
- ・胚移植時の年齢が 43 歳未満である

除外基準：

- ・「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」より、35 歳未満の初回治療周期である症例
- ・帝王切開による出産歴のある患者、子宮筋腫核出等の手術歴のある患者等、多胎妊娠がハイリスクと考えられる症例
- ・PGT-A を行った胚を移植予定の症例
- ・移植周期に下記の治療・薬剤の投与を予定している症例
 - ・子宮内膜スクラッチ
 - ・PRP（多血小板血漿）療法
 - ・タクロリムス
 - ・脂肪乳剤（イントラリポス等）
 - ・低用量アスピリン・ヘパリン
- ・その他、実施責任医師または分担医師が実施に適さないと判断した症例

選定方法

上記選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例で、二段階胚移植法を希望し、文書または電子媒体等を通じて同意が得られた症例

【別添 4】「二段階胚移植法」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 臨床的妊娠率（胎嚢確認症例数 / 胚移植症例数）

胚移植周期の排卵または黄体補充開始 15 日後に血中 hCG を測定する。血中 hCG 値が 0.1mIU/ml（新鮮胚移植の採卵時あるいは自然排卵周期でトリガに HCG 注を使用した場合は 5.0 mIU/ml）を超えたものを妊娠判定陽性とする。

その後、超音波検査により胎嚢が確認されたものを臨床的妊娠として、胚移植当たりの各妊娠率を算出する。二段階胚移植の適応となるが、必要な初期胚と胚盤胞が得られない等の理由から初期胚 2 個移植あるいは胚盤胞 2 個移植を行った症例を対照群として、妊娠率の比較を行い有用性の検証を行う。

副次評価項目 血中 hCG 陽性率、当院受診期間中の流産率、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、有害事象の発現率、採卵時年齢、移植胚グレード、移植時子宮内膜厚、既往移植回数、出産歴、流産歴

検証方法：

二段階胚移植を行った症例の臨床妊娠率と、初期胚 2 個移植を行った症例における臨床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有意差の検出（有意水準を $p < 0.05$ とする）検証を行う。また、副次的に胚盤胞 2 個移植を行った群との比較を行い非劣勢を検証する。

また交絡因子の影響を取り除く目的で、副次評価項目を追加したロジスティック回帰分析も行う。

解析対象集団は登録した全例（FAS）とし、登録後、胚移植に至らなかった（主要評価項目のデータが得られなかった）症例は解析対象集団から除外する。脱落症例については脱落した理由を確認し、副次的に脱落症例も含めた ITT 解析も行い結果を比較し評価することも検討する。

【別添5】「二段階胚移植法」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～2024年3月31日

予定症例数：二段階胚移植群 250例 初期胚2個胚移植群 250例 胚盤胞2個移植群 250例

既の実績のある症例数：年平均約450周期、これまで6,000周期以上実施

①有効性が認められた事例

区分	病名	治療期間	転帰	治療経過
整理番号1	不妊症	(自) 2021年4月29日 (至) 2021年6月3日	妊娠	2021/4/29よりホルモン補充周期を開始し、CD15(5/13)より黄体補充を開始、CD17(5/15)に凍結保存されていた初期胚を融解胚移植、CD20(5/18)に胚盤胞の融解胚移植を行った。CD30(5/28)に血中hCG値が108.8 mIU/mlとなり、6/3に超音波検査によりGSが確認された。
年齢32歳 性別女				
整理番号2	不妊症	(自) 2020年8月4日 (至) 2020年9月6日	妊娠	2020/8/4月経3日目より排卵誘発を開始し、8/14に採卵を行い、8/16に初期胚を新鮮胚移植、8/19に胚盤胞を新鮮胚移植を行った。8/29に血中hCG値が551.9 mIU/mlとなり、9/6に超音波検査によりGSが確認された。
年齢39歳 性別女				
整理番号3	不妊症	(自) 2021年4月2日 (至) 2021年5月7日	妊娠	2021/4/2に月経開始し、CD14(4/15)排卵を確認、排卵2日後に凍結保存されていた初期胚を融解胚移植、排卵5日後に胚盤胞の融解胚移植を行った。4/30に血中hCG値が448.0 mIU/mlとなり、5/7に超音波検査によりGSが確認された。

他 約1,600例(2011年～2020年)(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	治療期間	転帰	治療経過
整理番号1	不妊症	(自) 2021年7月19日 (至) 2021年8月17日	妊娠せず	2021/7/19に月経開始し、CD15(8/2)排卵を確認、排卵2日後に凍結保存されていた初期胚を融解胚移植、排卵4日後に胚盤胞の融解胚移植を行った。8/17に血中hCG値が0.1mIU/ml未満であり妊娠に至らなかった。
年齢40歳 性別女				

整理番号 2	不妊症	(自) 2021年5月25日 (至) 2021年7月21日	流産	2021/5/25 よりホルモン補充周期を開始し、CD15 (6/8) より黄体補充を開始、CD17 (6/10) に凍結保存されていた初期胚を融解胚移植、CD20 (6/12) に胚盤胞の融解胚移植を行った。CD30 (6/24) に血中 hCG 値が 454.8 mIU/ml となり、7/1 に超音波検査により GS が確認された。7/10 に心拍が確認されたもののその後7/21に流産となった。
年齢 38 歳 性別 女				
整理番号 3	不妊症	(自)2021年4月2日 (至) 2021年5月15日	双胎	2021/4/2 よりホルモン補充周期を開始し、CD15 (4/16) より黄体補充を開始、CD17 (4/18) に凍結保存されていた初期胚を融解胚移植、CD20 (4/21) に胚盤胞の融解胚移植を行った。CD30 (5/1) に血中 hCG 値が 845.7 mIU/ml となり、5/8 に超音波検査により GS が2つ確認された。5/15 に心拍が2つ確認された。
年齢 32 歳 性別 女				

他 約 3,500 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：

当院の年間の二段階胚移植法の実績が 450 例 (450 周期) 程度あるため、設定した。

【別添6】「二段階胚移植法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

○ 新鮮胚移植の場合

体外受精により作出された受精卵を体外で2～3日間培養し、得られた初期胚1個について胚移植を行い、残った初期胚についてはさらに継続して培養を行い受精から5～6で得られた胚盤胞をさらに胚移植する。採卵後15日目頃に血中hCGを測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、観察は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として観察は終了とする。

○ 凍結融解胚移植の場合

体外受精により作出された受精卵を体外で2～3日間培養し、得られた初期胚の一部を凍結保存する。残った初期胚についてはさらに継続して培養を行い受精から5～6日で得られた胚盤胞について凍結保存を行う。保存された初期胚および胚盤胞を、翌周期以降に二段階胚移植を行う。

二段階胚移植（凍結融解胚移植）は自然排卵周期またはホルモン補充周期で行う。自然排卵周期の場合は月経10日目頃より数回の診察を経て排卵日が確定しホルモン値や子宮内膜厚等に問題なければ、排卵後2～3日目に凍結保存していた初期胚を1個融解して移植する。移植の手技は通常の胚移植と同様である。

さらに排卵後4～6日目に凍結保存した胚盤胞を1個融解して移植を行う。胚移植時には感染のリスク等を鑑み、医学的に必要と判断された場合には抗生剤の処方を考慮する。

ホルモン補充周期では月経開始2日目から卵胞ホルモン製剤の投与を開始し、月経12～14日目の診察でホルモン値や子宮内膜厚の確認後問題なければ月経15日目より黄体補充を開始する。黄体補充開始後2～3日目に、凍結保存していた初期胚を1個融解して移植する。移植の手技は通常の胚移植と同様である。

さらに排卵後4～6日目に凍結保存した胚盤胞を1個融解して移植を行う。胚移植時には感染のリスク等を鑑み、医学的に必要と判断された場合には抗生剤の処方を考慮する。

排卵または黄体補充開始後15日目頃に血中hCGを測定し妊娠判定を行う。妊娠判定が陰性であれば、観察は終了とする。

妊娠判定が陽性となれば、引き続き経過を観察し超音波検査により胎嚢が確認できれば臨床妊娠と判定し観察終了とする。胎嚢が確認できなければ化学流産として観察は終了とする。

2個胚移植群

二段階胚移植法の適応となるが、二段階胚移植のための初期胚および胚盤胞が得られていない、または得ることが困難と予想される等の理由により二段階胚移植ができない場合に、初期胚の2個移植または胚盤胞の2個移植を行い対照群とし、臨床妊娠率について初期胚2個移植との優越性、胚盤胞2個移植の非劣勢を検証する。

【症例登録・同意取得方法】

選定方針に従って症例を選定し二段階胚移植の対象となったものに説明を行う。新鮮胚移植を予定する症例は、採卵時に説明を行い、凍結融解胚移植を予定する症例は、移植周期計画時に説明を行うこととする。文書による同意が得られた症例を二段階胚移植群として登録する。対照群となる 2 個胚移植群への説明は通常通り行うが、本観察研究でデータを使用することの同意を、JISART 実施規定の高度生殖補助医療の同意書にて確認し、同意が得られたものを対照群として登録する。

様式第9号

【別添7】「二段階胚移植法」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： 二段階胚移植法	
適応症：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（産婦人科、産科、婦人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専門医であり、専門医取得後不妊治療に2年以上従事した者）・不要
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)	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・ <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、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)	<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）・不要
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：有害事象が発生した場合の緊急搬送等
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	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。（本治療法は複数の胚を移植することによる多胎の可能性があるため、適応（対象）症例の選定には十分な配慮が必要と考えられる。当該施設における本治療法の実施の適否は医療機関の長が決定するが、その際に必要と判断されれば倫理委員会へ諮問すること）
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	<input checked="" type="checkbox"/> (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)・ <input checked="" type="checkbox"/>
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。