

## 第108回先進医療会議(令和4年3月3日)における先進医療Aの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	申請医療機関	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金※2	受付日	総評	その他 (事務的対応等)
347	強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別: Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)	顕微授精を受ける不妊症患者	医療法人社団 生新会木場公園クリニック	1万円	-	-	R4.1.5	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの。)

### 【備考】

#### ○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、その実施による人体への影響が極めて小さいもの(4に掲げるものを除く。)

  - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
  - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
  - (3)未承認等の医療機器の使用又は医療機器の適応外使用を伴う医療技術であって、検査を目的とするもの

#### ○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの

## 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。
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: 対象となる被験者の基準、評価項目(主要、副次)が明確となっている。また、多施設共同研究とし、技術面の評価を含め実施症例数も十分に設定されており、結果の判定が可能となる計画となっていると考えられる。

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	<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。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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	<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： 顕微授精(ICSI)に供すべき症例の基準と、強拡大顕微鏡によって選別すべき精子の客観的な基準が明確になっている。複数施設の共同研究とし、多施設共同研究を計画していることから、症例数および技術の普遍性は担保されると判断される。

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えないのが現状である。

(概要)

・対象：本研究の対象は、

- 1) 1 回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず
- 2) 下記の性状不良精液 (精子) 所見のうち、2 つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者さまを対象にしています。
  - A) 精子濃度：1mL あたりの精子数 3000 万未満
  - B) 運動率：40%未満
  - C) クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満
  - D) 精子 DNA 断片化：30%以上

本研究の概要や計画を説明し、同意を得られた後、コンピューターで発生・作成した乱数表に従い、無作為に 300 例ずつを IMSI 群と従来法 (ICSI) 群に振り分け、研究対象とする。

・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。

主要評価項目：妊娠率

副次評価項目：

- 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

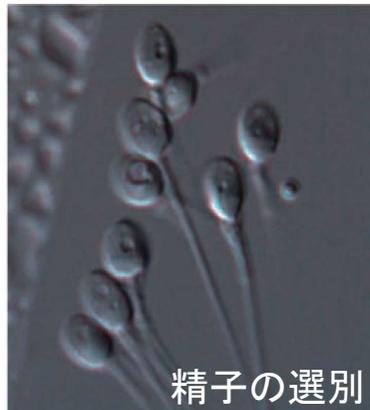
申請者：吉田 淳（医療法人社団 生新会 木場公園クリニック）

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 →

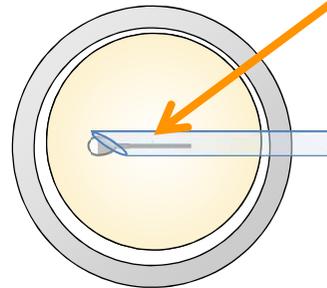


対象：顕微授精による  
不妊治療を望むカップル

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

## 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：多施設共同ランダム化比較試験
- ・ 期間：2022年4月1日～2025年3月31日
- ・ 被験者数：600例（IMSI群300例、従来法群300例）
- ・ 主要評価項目：妊娠率
- ・ 副次評価項目：
  - 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
    - ・ 着床率
    - ・ 流産率

保険収載

当該先進医療における

- ・ 選択基準：1) 1回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず、2) 次の性状不良精液（精子）所見（(A)精子濃度：1mLあたりの精子数3000万未満、(B)運動率：40%未満、(C)クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満、(D)精子DNA断片化：30%以上）のうち、2つ以上を満たしており、顕微授精が必要と判断された患者を対象とする。
- ・ 除外基準：非同意および上記の対象条件を満たさない例
- ・ 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。