

## 第109回先進医療会議(令和4年4月14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)
348	二段階胚移植法	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	英ウィメンズセントラルファティリティクリニック	新鮮胚移植の場合 7万5千円 凍結融解胚移植の場合 12万円	-	-	R3.10.4	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： 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ことが必要と考える。

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	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。 <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：本法は一般的に安全かつ簡便な手法であると認められるが、目的とする妊娠率上昇についての報告は少なく、有意な上昇がなかったとする報告もある。さらに、同一の施設から本法を改良したとするSEET法が先進医療に申請されている中で、多胎リスクが多少でもSEET法より高いと予想される本法の妊娠率上昇効果を、単一施設かつone armで示そうとする研究計画には改良の余地がある。

## 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。

# 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

# 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。