

第116回先進医療会議(令和4年11月10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)
350	マイクロ流体技術を用いた精子選別	体外受精および顕微授精を受ける不妊症患者	岡山二人クリニック	2万5千円	-	-	R4.9.1	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: 新井 一 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	マイクロ流体技術を用いた精子選別
適応症	A. 妥当である。 <input checked="" type="radio"/> B. 妥当でない。(理由及び修正案: 女性年齢 43 歳以上が除外基準となっているが、卵子の質の担保という観点からその妥当性の検証が必要)
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。 <input checked="" type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <input checked="" type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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。 <input checked="" type="radio"/> 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。 <input checked="" type="radio"/> 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。 <input checked="" type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適・否 コメント: 上述のごとく卵子の質という交絡因子に関する検討が必要ではないか

<p>総 評</p>	<p>総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適・条件付き適・否</p> <p>コメント：生殖補助医療技術、特に顕微授精においては、射出精子から良好な精子を抽出することが成否を左右する重要な因子の1つである。今回申請のZyMotスパームセパレーター法は安全かつ簡便な技術であり、従来法に比較して妊娠率を改善するとの既報がある。倫理的問題は発生しない。ただし、日本に導入されてから日が浅いため普及していない。</p> <p>生殖補助医療技術の実地臨床における研究は、多くの制約や交絡因子が存在するという困難さが内在している。今回、委員からの指摘をもとに研究の原案が修正され、研究対象は顕微授精を受けるカップルに絞られ、さらに主要評価項目は胚盤胞到達率となっている。統計手法も改善されている。本技術の優位性を評価するうえで可能な限り直接的かつ焦点を絞った研究計画になっていると考えられる。</p>
----------------	--

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：マイクロ流体技術を用いた精子選別
適応症：体外受精および顕微授精を受ける不妊症患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>これまで受精後の胚質や胚発生、及び生児獲得には主に卵子に起因するとされてきたが、近年精子の関与も報告されており、その要因の一つとして精子 DNA の損傷が注目されている。DNA 損傷の無い精子を選別し、その精子を使用することで胚質の改善に繋がる可能性が指摘されている。日本生殖医学会が発行した生殖医療ガイドラインにおいても、高度な精子選択技術における項目 (CQ22) があり、解説内にて生殖補助医療の成功には運動性が良好で、十分に成熟し、DNA の完全性が高く、構造的に健全である精子を選別することが重要であると記載されている。</p> <p>ZyMöt スパームセパレーターは、精子に損傷を与えるとされる化学物質や遠心分離を行わずに運動性の高い機能的な精子の抽出が可能であり、顕微授精では胚発育や妊娠率・着床率・生産率の向上や流産率の低下が報告されており、ZyMöt スパームセパレーターによる精子選別は有用であると考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>【選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象：本研究の対象者は、 <ol style="list-style-type: none"> 1) 1 回以上顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例で、次の採卵で顕微授精を予定する方 2) 本研究の概要や計画を説明し、同意を得た後、研究対象とする。 <p>【除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高度乏精子症の男性不妊患者 (原精液での総運動性精子数が 10 万未満 総運動性精子数＝液量(ml)×精子濃度(1ml あたり)×精子運動率(%)で算出) ・TESE/TESA/PESA の対象となる男性不妊症患者 ・凍結融解精子を使用する患者 ・非同意および上記の対象条件を満たさない方 ・生殖補助医療治療計画書を作成時の女性年齢が 43 歳以上のカップル ・その他、研究責任医師又は研究分担医師等が本研究を安全に実施するのに不相当と判断した症例 <p>選定方法</p> <p>上記適格基準を満たし、本研究への参加を希望し、文書を通じて同意を得たもの。</p> <p>1 回以上の顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかった症例に対し、次の体外受精治療計画書作成時に、研究内容を説明する。(この際、研究に同意・登録後の取り消しは不可能であること、治療実施後の登録は不可能であることも説明する) 研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者より同意が得られた後、適格基準に合致し、不適格基準に該当しない事を確認し、同意書・同意撤回書をお渡しする</p>

(連絡先は同意書へ記入していただく)。なお、研究対象者の同意が得られた場合は、同意取得前の検査結果を採用してよいものとする。研究責任医師又は研究分担医師は、研究対象者が選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、症例登録票に必要事項を全て記入し、FAX で症例登録先である「岡山二人クリニック」(研究事務局)に症例登録票を送付する。その後、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)のインターネット医学研究データセンター(INDICE)のサポートを受けて、ランダム割付を行う。ホームページ上で無作為割付に進み、必要事項を記入後、割付登録を行う。症例登録、割付はすべて Allocation center へインターネットでアクセスして行う。電話や電子メール等での登録・割付は緊急時以外行わない。採卵当日までに実施したランダム割付登録に従い、ZyMöt 法か、従来法か、決定した精子処理について、症例登録確認書に症例を記載し、研究分担医師の施設へ FAX する。採卵当日に割付された精子処理法を実施する。研究対象者には採卵当日に精子処理方法の結果をお伝えする。顕微授精実施後の胚培養成績、ならびに臨床成績を比較検討する。

・分析結果の評価：

ZyMöt スパームセパレーターを用いた精子調整で得られた精子と、従来法を用いた精子調整で得られた精子を用いて実施した顕微授精において、胚盤胞到達率、良好胚盤胞率を比較し、胚移植後の妊娠率、着床率、流産率を比較する。

(効果)

体外受精および顕微授精の胚培養成績の向上、臨床的妊娠率・着床率の上昇、流産率の低下

(先進医療にかかる費用)

先進医療に価格費用は 25000 円である。

医療技術の概要図

マイクロ流体技術を用いた精子選別

申請医療機関：医療法人社団岡山二人クリニック

マイクロ流体技術を用いた精子調整の利点

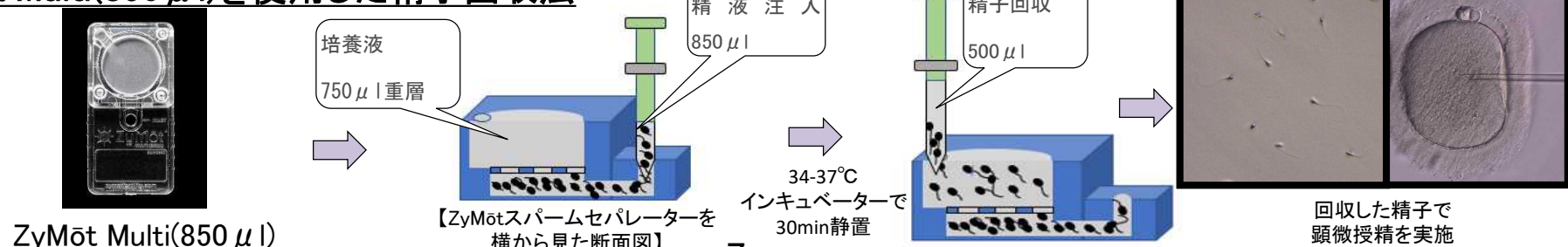
- 遠心分離をせずに精子を回収するため、精子DNAが物理的に損傷するのを防ぐ
- 活性酸素の原因となる不純物等と遠心しないため、活性酸素による酸化ストレスのダメージにより精子DNA断片化や運動率低下を低減できる
- 精子独自の運動性を利用し、少ない工程で精子を効率よく回収する方法であるため、前進運動性の高い精子が回収できる
- 特殊なメンブレン(膜)構造により、奇形精子や全身運動性の低い精子、不純物(繊維や結石等)などと良好な精子を物理的に分けることができる
- ZyMötスパームセパレーターで回収した精子を使用して体外受精(顕微授精)を実施し胚培養成績の向上が確認された

(Parrella A, Keating D, Cheung S, Xie P, Stewart JD, Rosenwaks Z, et al. A treatment approach for couples with disrupted sperm DNA integrity and recurrent ART failure. J Assist Reprod Genet. 2019;36(10):2057-66.)

(青井陽子・平田麗・青木瞳・小郷真文・花谷美香・高橋浩美・氏平聖子・田口可奈・川原結貴・斉藤寛恵・川上典子・小谷早葉子・増本由美
小坂由紀子・寺田さなえ・吉岡奈々子・羽原俊宏・林伸旨(2021)：マイクロ流体技術を用いた精子選別の有用性の検討。

Journal Of Mammalian Ova Research 39巻2号掲載予定 (論文番号JMOR-2021-0015))

ZyMöt Multi(850 μ l)を使用した精子回収法



保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：マイクロ流体技術を用いた精子選別

先進医療での適応疾患：精子調整を必要とする不妊症治療

臨床研究

- 研究名：遠心分離を用いない精子調整法スパームセパレーターの有用性の検討
- 観察研究：岡山二人クリニック
- 期間：2020. 8～2021. 9
- 被験者数：100人
- 結果の概要：ZyMötスパームセパレーターで回収した精子を顕微授精に使用することにより、良質な受精卵が作出でき、妊娠率が向上、流産率が低下した。

この精子回収法により、胚培養成績や妊娠率の向上、流産率が低下する可能性がある。

先進医療

- 試験名：マイクロ流体技術と従来法（密度勾配法、Swim-up法）による精子調整を行った場合の不妊治療成績の比較に関する多機関共同研究
 - 試験デザイン：多機関共同前向きランダム化比較試験（二重盲検法）
 - 期間：実施計画公表日～ 2025年3月31日
 - 被験者数：500例（試験治療群：250例、従来群：250例）
多機関共同研究全体として、より多くの症例登録を見込んでいる
 - 2群に分ける方法：研究対象条件に該当するカップルに説明同意取得後、症例登録、試験治療群と従来群にランダム割付を行う
(UMINインターネット医学研究データセンターのサポートを受ける)
- 【主要評価項目】 胚盤胞到達率
【副次評価項目】 良好胚盤胞率・臨床的妊娠率・着床率・流産率

商品名：ZyMöt スパームセパレーター
不妊治療に用いることを標ぼうして流通する場合

関係学会等の関与による
多機関共同研究

保険収載

〔基本的に薬事承認を得ていることを前提とする〕

(不妊治療における精子分別目的で)
薬事承認

【選択基準】

- 1回以上顕微授精を実施しても移植可能胚が得られず、または胚移植しても妊娠に至らなかったカップル
 - 次の採卵で顕微授精を予定するカップル
 - 本人の自由意思により文書同意の取得が可能なカップル
- 【除外基準】
- 高度乏精子症のカップル（原精液での総運動性精子数が10万未満
総運動性精子数＝液量(ml)×精子濃度(1mlあたり)×精子運動率(%)で算出)
 - TESE/TESA/PESAの対象となるカップル
 - 凍結融解精子を使用するカップル
 - 生殖補助医療治療計画作成時の女性年齢が43歳以上のカップル
 - 研究責任（分担）医師が本研究を安全に実施するのに不相当と判断したカップル
- 予想される有害事象：無

※ 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

欧米での薬事承認：有（FDA、CEマーク）
ガイドラインの記載：無
その他：WHOラボマニキュアル第6版、
Human Fertilisation & Embryology Authority

本邦での現状

生殖医療ガイドラインの記載：無