

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 北脇 城 先生

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
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. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来の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	<input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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。

<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：本研究は令和4年に先進医療Aのもとに開始されたが、現在に至るまで症例登録がほとんど進んでいない。この原因として適応疾患を「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）」と強く限定していたためと推測される。今回、適応疾患を「高度不妊治療（ART）を要する不妊治療患者」とし、顕微授精を行うほぼすべての症例に拡大していることから、症例登録が進むものと期待できる。</p> <p>本技術は市販されたキットを使用する確立されたものであり、すでに国内外でひろく施行されている。ただ、前回申請時点での格式あるRCT論文においては、PICSIは従来法の顕微授精に対して妊娠率や出産率の有意な改善はみられていなかった。しかし、その後の英国での大規模試験においては、PICSIの十分な優位性は認められなかったものの、流産率の低下と高齢患者への有効性が示されている。</p> <p>今回申請の研究計画のもとに、一定期間に十分な登録症例を確保し、その成績に基づく日本発のエビデンス構築が望まれる。</p>
----------------	--

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術専門委員： 池田 浩治 先生

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	PISCI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
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. 従来の技術を用いるよりも大幅に有効。 B. 従来の技術を用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来の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。 <input type="checkbox"/> 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. 罹患者率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患者率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患者率、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 type="checkbox"/> 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： 本治療はエビデンス構築が求められている。その観点から本研究計画は妥当と考える。

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：北脇 城 先生

先進医療名： PICS (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)	
適応症：高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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"/> (日本産婦人科学会認定産婦人科専門医、かつ日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (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)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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"/> (産婦人科、産科、婦人科または女性診療科産婦人科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・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"/> (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"/> ・不要 連携の具体的内容：：緊急の場合その他当該療養について必要な場合に対応するため、他の保険医療機関との連携体制を整備していること。
医療機器の保守管理体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 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。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要

医療機関としての当該技術の実施症例数	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 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）・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。

先進医療会議事務局からの指摘事項に対する回答1

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

令和6年8月30日

所属・氏名：医療法人社団神徳会 芝公園かみやまクリニック
神山 洋

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. 本技術は、適応疾患を「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)」として、既に先進医療 A の登録が進んでいるところです。令和5年 11 月の時点での登録では、全国施設での 7,718 例の実施により 73.1%の有効性が得られており、重大な有害事象は認められていないようです。ただ、従来のある RCT 論文では、顕微授精との比較で妊娠率や出産率の有意な改善はみられていないことから、登録症例の成績に基づくエビデンス構築が望まれているところです。

今回の申請にあたって研究責任者は、現行の進捗状況を良好と判断したうえで適応疾患を「高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者」とし、顕微授精を行うすべての症例に拡大していると推測されます。

そこで、研究計画書および関連書類において、現行の先進医療の進捗状況、その暫定的な評価、および今後の方針について記載して下さい。そのうえで、適応疾患変更に至った経緯について記載して下さい。

【回答】我々の施設においても先進医療としての PICSI は有効であると評価しております。しかしながら、PICSI の効果に関するランダム比較試験の進捗は良好とは言えず、暫定的な評価も行えないような状況です。現在までに試験に参加された症例は 2 名であり、そのうち 1 名が PICSI を実施しましたが、3 個中 2 個の卵子が受精、Day3 良好胚が 1 個、胚盤胞到達は 0 個という結果でした。もう 1 名は採卵が出来ず治療キャンセルになっております。

試験にエントリーされる症例が少ない理由として、「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」という適応症があると考えられます。適応症例には試験への参加を案内しますが、患者様は出来るだけ早い妊娠・出産を希望される事から、料金を払ってでも PICSI を希望されるため、試験への参加を断られる事が大半です。

今回、顕微授精を行う全ての症例に適応症の拡大を希望するのは、質問者様のコメントの通り PICSI が有効であるという判断は前提として、試験へのエントリーをより

多く確保したいというのが理由の 1 つです。また、申請医療機関の論文(清水ら 受精着床学会誌, 2010 ;27(1),90-95)において、正常形態精子の効率的な選別・顕微授精後の受精率向上という効果を報告しているため、適応症を胚移植後に流産が見られた症例のみでなく、顕微授精を行う全ての症例に拡大する事が妥当かと思えます。

より多くの症例において PICSI の効果を検証する事で、これまでの適応症であった反復流産症例・奇形精子症の症例を含む患者背景毎の層別解析も容易になり、PICSIに関する十分なエビデンス構築に繋がると考えられます。

2. 参考文献1の ART データブックからのデータは最新版のものに変更して下さい。また、最新の文献も出ていますので引用して下さい。

【回答】2024 年 8 月 30 日、ART データブック 2022 年版が公開されましたので差し替えいたしました。

文献を追加しました(Hum Reprod. 2022 ;37 : 1106-1125.)。関連論文はいくつかありますが、2019 年 Lancet 誌に掲載された Miller らの追報なので適切かと思えます。

先進医療会議事務局からの指摘事項に対する回答1

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

令和6年8月30日

所属・氏名：医療法人社団神徳会 芝公園かみやまクリニック
神山 洋

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. 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)から、高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者に変更した理由をご教示ください。

【回答】理由は大きく2つです。まず、臨床研究の進捗が芳しくないという点です。その要因は適応症にあると思われま。現在臨床試験が芝公園かみやまクリニックで実施されており、適応患者には臨床試験への参加を積極的に案内しておりますが、ARTを行っても反復して妊娠成立しない・流産するような方にとって、1/2の確率でPICSIを実施する事が出来ないデザインの実験は参加を躊躇するものようです。ART患者全体に適応範囲を広げる事で、試験の進行がスムーズになると思われま。また、より多くの患者背景を含む事になりますので、詳細なデータ解析も可能になると思われま。

2点目は、そもそも適応症が少し厳しすぎる(適切ではない)と考えるためです。試験の進捗を受けて改めて適応症について整頓しましたが、申請施設の主論文に「正常形態精子の効率的な選別・受精率の有意な向上」という結果が記されており、本来はICSIを実施するART患者全般が対象になるのが妥当なのではないかと考えま。PICSIは、有害事象もなく概ね有効であるとの評価を受けていると伺っております。当院においても有効性を確認しておりますので、出来る限り多くの患者様に提供したいと考えま。

2. 適応症変更に伴い、主要評価項目が変更になっておりますが、その理由をご教示ください。

【回答】従来の評価項目は、申請施設の主論文において「Day3良好胚率の向上」という結果が得られている事に基づいて設定されております。ただ、2024年現在ARTの治療方針は「受精後5~6日目胚盤胞期まで培養して評価を行い、凍結融解胚移植

を行う」というのが主流です。従来の評価項目は、現在のニーズにマッチしておりませんので、変更が妥当かと思われまます(従来の主評価項目と副次評価項目を入れ替えたのみですので、試験において評価する内容自体に変更はありません)。

また、各申請書に引用している過去の論文において流産率への影響等々記されていますが、移植した胚のステージ(Day2~3 の分割期胚なのか、胚盤胞なのか)は明らかではないか、分割期での移植結果によるものです。また、胚盤胞までの培養結果について明記されているものもありません。臨床転帰は原則として胚盤胞期での移植結果により評価するつもりでおりますので、過去のどの報告よりも信頼のおける結果が得られると思われまます。

3. 研究の目的として、どのような症例に PICSI が有効なのかを推定することを挙げており、患者背景(反復流産、着床不全、男性因子)毎のサブグループ解析を行うとしております。本研究で設定した症例数で研究目的を達成できると考えた理由をご説明ください。

【回答】実施計画書の 4-5-2)設定根拠に記しておりますが、共同研究実施予定の施設における PICSI の培養成績と PICSI 非実施の場合の培養成績(Day5~6 の胚盤胞到達率)に基づき、統計ソフトを用いて必要な症例数を計算すると、各区 105 例と算出されます。しかしながら、臨床成績を調査するに当たって、胚盤胞到達率、その胚盤胞を移植した成績をサブグループに分けて解析を行う事、サブグループ間にもデータ数の偏りが生じる事、一定数の脱落症例が発生する事を考慮した上で、コクランルールに則り各グループの胚移植例 50 周期以上確保する事を想定すると、500 症例(各 250 症例)が妥当であると考えまます。

また、芝公園かみやまクリニックにおける先行研究は、155 周期(133 症例)を対象に実施されたものですが、患者の脱落を考慮する必要がないデザインにも関わらず、胚移植例は PICSI 群 84 周期 vs 対照群 90 周期のみです。また本試験が Day3 胚移植である事を考慮すると、今回は少なくともそれ以上(3 倍以上)の症例数が必要であろうと予測されまます。

PICSI 実施・非実施のような 2 群を比較する前向き臨床試験において今回設定した症例数が適切か否か、第三者目線として医療統計を行う会社に確認しましたが、近年の医学論文の動向から考慮しても適切であろうとの事です。

先進医療の名称：PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)
適応症：高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>ICSIにおける精子の選別は、手技を行う胚培養士が顕微鏡下で精子の形態と運動性を評価し選別を行う形態学的選別が主流である。しかしながら、形態学的に best looking な精子が必ずしも良好な精子とは限らないとの報告がある。さらに ICSI では in vivo や体外受精の過程で自然に行われている成熟精子の選別を省略してしまっている。このことから、形態学的評価のみで精子を選別し ICSI を行うと本来卵子の中に侵入できない未成熟な精子が注入されてしまう可能性がある。その結果として、受精率や胚の発生率が低下し流産率が増加するという報告もある。</p> <p>卵子に注入する精子は成熟を完了していることが望ましい。成熟を完了した精子は、原形質膜のリモデリング、細胞質の押し出し、核の成熟が起きていて高密度のヒアルロン酸レセプターが発現しており透明帯とヒアルロン酸の両方に接着することができる。この特徴を利用して生理学的に精子を選別する方法が Huszar らにより報告され、PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection) として広く行われるようになった。ヒアルロン酸を利用した精子選別は特別な器具や染色は必要なく簡便であり、選別した精子を直ちに使用することが可能である。すなわち PICSI は、精子の形態学的評価だけではなく、成熟度をその場で判別しながら卵子に注入できるという点で従来の ICSI よりも先進性がある。</p> <p>(概要)</p> <p>➤対象及びランダム化</p> <p>【選考基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 高度不妊治療を要する不妊症である事 2) 顕微授精の適応である事 3) 自由意志により書面での同意を得ている事 <p>【除外基準】</p> <p>以下のいずれかに当てはまる症例</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 前進運動精子が確認出来ない症例 2) 他の精子選択術(ZyMOT、IMSI 等)を実施する症例 3) 外科的な手法(TESE/MESA 等)で採取した精子を使用する症例 4) 治療計画時の妻年齢が 43 歳以上の症例 <p>研究に関する説明を行い、同意を得られた症例を対象とする。大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の医学研究支援 (症例登録割付) システムを用いて PICSI 群あるいは通常 ICSI 群(対照群)のランダム化を行い、患者本人には顕微授精が終了した後いずれの群に振り分けられたか説明する。</p> <p>➤研究結果の評価</p>

PICSI 群と対照群における、培養 5～6 日目の胚盤胞到達率を主要評価項目として比較する。副次評価項目として、受精率、培養 3 日目の良好胚率、胚盤胞あたりの良好胚率、臨床的妊娠率、着床率、流産率を比較する。

(効果)

高度不妊治療(ART)の成績改善が期待される。

(先進医療にかかる費用)

先進医療に係る費用は 23,751 円である。

医療技術の概要図

PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

申請医療機関：芝公園かみやまクリニック

【概要】 PICSIは顕微授精の際に、DNA損傷の少ない成熟精子はヒアルロン酸に接着できるという特徴を利用し、ヒアルロン酸に接着した精子を選別することで異数性胚の発生割合を下げ、流産率を低下させると報告されている。

成熟精子の特徴

- ・原形質膜のリモデリングが完了して透明帯とヒアルロン酸に接着できる。
- ・余分な細胞質を持たず、形態が良好である。
- ・核タンパクがヒストンからプロタミンに置き換わっている。
- ・DNA鎖にfragmentationが少なく、染色体のdisomy,diploidyの頻度が4~5分の1である。

☆ICSIの際、選択するのが理想である。

ICSIにおける精子選別の実際

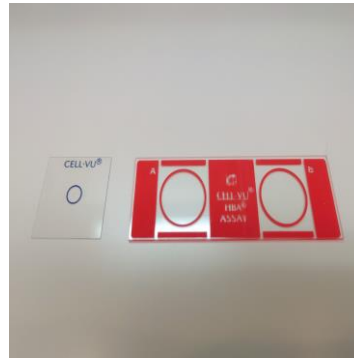
- ・ICSIを行うエンブリオロジストの経験や主観が大きい。
- ・形態学的評価に頼る割合が高い。
- ・in vivoやC-IVFでは、必ず透明帯を通過してから卵細胞質内に侵入していく。
- ・ICSIでは、透明帯の選別を省略してしまっている。

PICSI

Physiologic=生理的な

- ・成熟精子はヒアルロン酸と透明帯に接着できる。

ICSIにおいて
⇒精子の生理的な性質を利用し、透明帯等で自然に行われている選別に近い形で精子を選別する。



期待できる効果

成熟精子を選別し注入すると…

DNA損傷の少ない精子を注入できる!!

結果的に⇒

- ・異数性胚の発生割合を下げる。
- ・流産率を低下させる。

ヒアルロン酸を使うメリット

- ・ヒアルロン酸は、卵丘細胞複合体や女性生殖道内などに元々存在する生体内成分であるため、安全性が高い。
- ・精子の不動化や選別に使われているPVPより細胞毒性が低い。

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：高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者

関係学会等の主導による
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：PICSI(Physiologic intracytoplasmic sperm injection)の不妊治療成績への効果に関する多施設共同研究
- ・ 試験デザイン：多施設共同前向きランダム比較試験
- ・ 期間：倫理委員会承認から4年間
- ・ 被験者数：500周期(各群250周期)
- ・ 主要評価項目：ICSI群とPICSI群、各群の胚盤胞到達率
- ・ 副次評価項目：ICSI群とPICSI群、各群の受精率、Day3良好胚率、良好胚盤胞率、臨床的妊娠率、着床率、流産率

保険収載

選考基準】

- 1) 高度不妊治療を要する不妊症である事
 - 2) 顕微授精の適応である事
 - 3) 自由意志により書面での同意を得ている事
- 【除外基準】

以下のいずれかに当てはまる症例

- 1) 前進運動精子が確認出来ない症例
- 2) 他の精子選択術(ZyMOT、IMSI等)を実施する症例
- 3) 外科的な手法(TESE/MESA等)で採取した精子を使用する症例
- 4) 治療計画時の妻年齢が43歳以上の症例

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)

【別添1】「PICI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」の申請
医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・医療法人社団神徳会 芝公園かみやまクリニック

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・なし

【別添2】「PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」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：高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者

効能・効果：受精率向上、良好胚率向上、胚盤胞到達率向上、妊娠率向上および流産率低下

【別添3】「PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」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

【選考基準】

- 1) 高度不妊治療を要する不妊症である事
- 2) 顕微授精の適応である事
- 3) 自由意志により書面での同意を得ている事

【除外基準】

以下のいずれかに当てはまる症例

- 1) 前進運動精子が確認出来ない症例
- 2) 他の精子選択術 (ZyMOT、IMSI 等) を実施する症例
- 3) 外科的な手法 (TESE/MESA 等) で採取した精子を使用する症例
- 4) 治療計画時の妻年齢が 43 歳以上の症例

【別添4】「PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」子宮
腺筋症病巣除去術」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】

- ・培養5～6日目の胚盤胞到達率：胚盤胞数/継続培養数×100 (%)で算出する

【副次評価項目】

- ・受精率：培養1日目に正常受精の確認を行う。雌性前核と雄性前核の両方が確認できた胚(2PN胚)を正常受精卵と判断する。受精率は、正常受精卵数/MII卵子数×100 (%)で算出する。
- ・培養3日目の良好胚率：Veckの分類に基づき培養3日目における胚の分割速度も考慮し、割球の数は6細胞以上、割球の大きさが均等でfragmentの無い胚をグレード1胚とする。グレード1胚率は、グレード1胚数/正常受精卵数×100 (%)で算出する。
- ・良好胚盤胞率：Gardnerの分類に基づき、胚盤胞の形態評価を行う。3BB以上の胚盤胞へ発生した割合を求める。胚盤胞到達率は、3BB以上の胚盤胞数/継続培養数×100 (%)で算出する。
- ・臨床的妊娠率：移植から6～8週の時点で胎嚢(GS)が確認できた時点で臨床的妊娠と判断し、妊娠率を求める。妊娠率は、臨床的妊娠数/移植数×100 (%)で算出する。
- ・着床率：移植数あたりのGS/移植胚数×100 (%)で算出する。
- ・流産率：流産数/臨床的妊娠数×100 (%)で算出する。
- ・その他検査項目：WHOガイドラインの項目のうち、精液量、精子濃度、総精子数、精子運動率、正常形態率、精子生存率を記録する。また、ヒアルロン酸への精子結合率を、良好・不良として記録する。

**【別添5】「PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」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：芝公園かみやまクリニックにおける人を対象とする研究等に関する倫理委員会審査後、承認を得てから、4年間。

予定症例数：500 症例(各群 250 症例)

既の実績のある症例数：72 周期

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	原因不明 不妊	(自) 年 月 日	妊娠 陽性	PICSI 後 Day3 胚 1 個移植。 38 週で女兒 1 人出産。
年齢 34 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号 2	男性因子 不妊	(自) 年 月 日	妊娠 陽性	PICSI 後 Day3 胚 3 個移植。 41 週で女兒 1 人出産。
年齢 39 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号 3	男性因子 不妊	(自) 年 月 日	妊娠 陽性	PICSI 後 Day3 胚 2 個移植。 38 週で男児 1 人出産。
年齢 35 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		(至) 年 月 日		

他 10 例 (病名ごとに記載すること)

男性因子不妊 8 例、原因不明不妊 1 例、卵管因子不妊 1 例。

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	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1	原因不明 不妊	(自) 年 月 日	妊娠 陰性	PICSI 後 Day3 胚 2 個移植。 妊娠陰性。
年齢 40 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号 2	男性因子 不妊	(自) 年 月 日	妊娠 陰性	PICSI 後 Day3 胚 2 個移植。 妊娠陰性。
年齢 30 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		(至) 年 月 日		
整理番号 3	原因不明 不妊	(自) 年 月 日	妊娠 陰性	PICSI 後 Day3 胚 2 個移植。 妊娠陰性。
年齢 42 歳 性別 男・ <input checked="" type="radio"/> 女		(至) 年 月 日		

他 56 例 (病名ごとに記載すること)

男性因子不妊 30 例、原因不明不妊 23 例、子宮因子不妊 3 例。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の主要評価項目である Day5～6 胚盤胞到達率（胚盤胞数/正常受精卵数×100）は、ICSI 群と PICSI 群の比を 1:1、共同研究施設における 2 群間の差が 15.1%±標準偏差 39.1 であり、有意水準 0.05 および検出力 0.8 として EZR(自治医科大学)を用いて検定を行うと、各群 105 例の解析対象が必要である。顕微授精の受精率と胚盤胞到達率の全国平均はそれぞれ約 78%および 58%であり、脱落率(0.2 と仮定)、胚移植結果を含むサブグループ解析に十分なサンプル数を確保する事を考慮し、500 症例(各群 250 症例)を目標とする。

【別添6】「PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」の治療計画 (申請書類より抜粋)

6. 治療計画

研究対象者の同意取得後、診療録から下記の情報を収集する。

研究対象者背景：治療開始時の夫年齢、妻年齢、不妊期間、hCG 切り換え日の血中 E₂ 濃度

研究対象者の同意：同意者、同意取得年月日

〈ランダム化〉

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の医学研究支援 (症例登録割付) システムを用いてランダム化を行い、患者本人には顕微授精が終了した後にいずれの群に振り分けられたか説明する。

〈卵子・精子の処理〉

採卵手術後に採れた卵子の数を記録する。採卵から 3 時間後にヒアルロニダーゼ (Hyaluronidase ; Kitazato) 40IU を使用して裸化を行い、第一極体が放出されている卵子を成熟卵子 (MII 卵子) として、その数を記録する。

新鮮精子を使用する場合は、採卵手術の朝に採精してもらい、15~30 分液化させた後マクラーカウンティングチャンバーで一般精液検査を行い精子濃度と精子運動率を記録する。精子の処理は 90%、45%の Isolate2 層法 (300g, 15 分遠心) で行い、Sydney IVF Fertilization Medium (Cook) で再度洗浄 (300g, 5 分遠心) し沈渣を 0.5ml に調整してインキュベートしておく。精子数が少ない、または運動率が極端に悪い症例は原精液に Fertilization Medium を 2ml 加え、300g, 10 分遠心し沈渣を 0.5ml に調整後インキュベートしておく。

〈ICSI 手技〉

精子の選別、不動化、インジェクションピペットへの充填は、ICSI 群では PVP (PVP7% solution ; SAGE)、PICSI 群では SpermSlow™ (SpermSlow™ ; クーパーサージカル・ジャパン社) を使用する。精子選別のレイアウトは図 1 のように行う。

① ICSI 群

FALCON1006 ディッシュ (351006 ; FALCON) に 7 μ l の Sydney IVF GAMETE BUFFER (Cook) のドロップを必要数作成し、7 μ l の PVP の下端に 3~5 μ l の調整後精子を接するように作成する。上からミネラルオイル (Light Mineral Oil ; FUJIFILM) をかけ ICSI に使用する。インジェクションピペットとホールディングピペット (Microtech) をセッティングし、インジェクションピペットの中をミネラルオイル、PVP の順で充填し精子の選別を行う。精子の選別は、PVP の上端まで泳ぎあがっている精子の中から形態の良好なものを培養士が目で見えて選別を行う。

② PICSI 群

FALCON1006 ディッシュに 7 μ l の GAMETE BUFFER のドロップを必要数作成し、5 μ l の GAMETE BUFFER の右隣に 5 μ l の SpermSlow™ を接するように作成し、GAMETE BUFFER の左隣に 3~5 μ l の調整後精子を接するように作成する。上からミネラルオイルをかけ、5 分ほどインキュベートしてから ICSI に使用する。インジェクションピペットとホールディングピペットをセッティングし、ミネラルオイルを吸い込む。インジェクションピペット内壁への付着を防ぐため PVP を一度吸い、吐き出すことでコーティングを行

い、SpermSlow™を充填し精子の選別を行う。精子の選別は、GAMETE BUFFER と SpermSlow™の境界部分でヒアルロン酸の3次元ネット構造に捕まり限りなくゆっくり動いているものを選んでいく。

両群とも卵子への注入後は 30 μ l の 1-step medium (SAGE-ORIGIO)をミネラルオイルで覆いドロップ培養を行う。

〈胚凍結と胚移植〉

培養5日目から6日目に胚盤胞になった胚をVitrification法で凍結保存する(Vitrification Media ; Kitazato Corporation)。胚移植は原則として凍結融解単一胚盤胞移植にて行い、移植の際はグレードの高い胚盤胞から優先的に移植し両群に偏りが生じないように注意して行う。

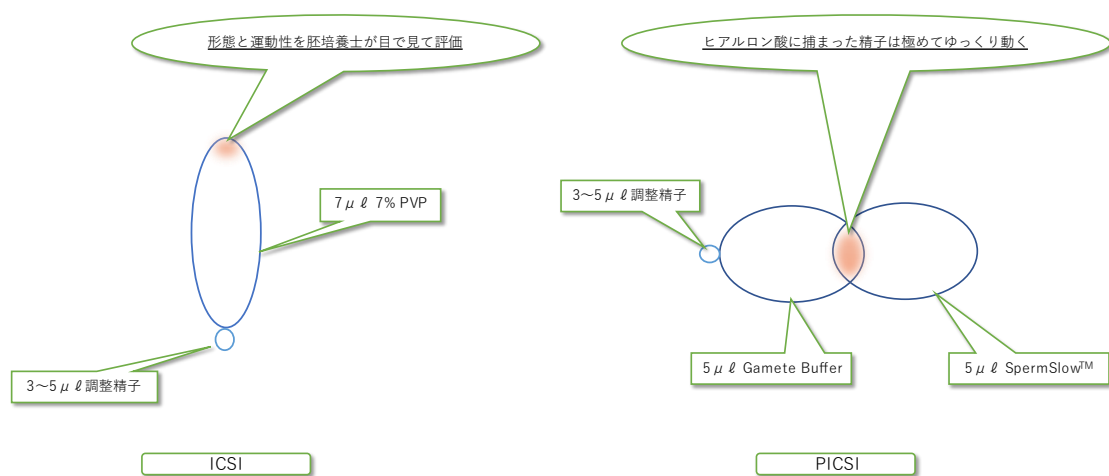


図1 精子選別のレイアウト

【別添7】「PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)」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

先進医療名： PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)	
適応症：高度不妊治療(ART)を要する不妊治療患者	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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"/> (日本産婦人科学会認定産婦人科専門医、かつ日本生殖医学会認定生殖医療専門医であること) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (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)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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"/> (産婦人科、産科、婦人科または女性診療科産婦人科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 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"/> (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"/> ・ 不要 連携の具体的内容：：緊急の場合その他当該療養について必要な場合に対応するため、他の保険医療機関との連携体制を整備していること。
医療機器の保守管理体制	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 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。
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要・ <input type="checkbox"/> 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）・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。