

○先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 福井 次矢 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	タイムラプス
適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
有効性	<input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input 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） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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="radio"/> 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="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。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input 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。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input 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	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input 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： 将来的には、臨床的妊娠率や生産率といった最終的アウトカムを主要評価項目とした研究を行うべきと思う。

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 福井 次矢 先生

先進医療名：タイムラプス	
適応症：胚移植を必要とする不妊症	
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（日本産婦人科学会認定産婦人科専門医であり、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"/> 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：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"/> 要・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"/> 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
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	

先進医療A評価用紙（第1-2号）

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 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。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：タイムラプス

令和3年9月13日

所属・氏名： ミオ・ファティリティ・クリニック
見尾保幸

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 3p「5. 研究・治療の対象者、選定方法」の項目に、「採卵により得られた卵子に対し、体外受精、顕微授精共に、媒精後から通常培養器とタイムラプス培養器の2系統にランダムに分け培養を実施する。」とご記載をいただいております。

- ① 本研究において、ランダム化は同一の患者における培養過程においてのみ実施され、患者登録時点におけるランダム化は行わない、という理解でよろしいでしょうか。
- ② 培養後、胚移植に用いられる受精卵は、どのように選択されるのでしょうか。

【回答】

①体外受精・顕微授精適応患者のランダム化は行いません。得られた卵子の培養過程のみです。

②一定のルールは設けておりません。どちらの培養であるかにこだわらず、着床可能と判断された形態良好胚盤胞としています。患者さんと施設間の話し合いで決めると思っています。

2. 先進医療実施届出書 7p 及びロードマップに、主要評価項目として「臨床的妊娠率」を評価する旨をご記載いただいております。

- ① 本研究において、何と比較して「臨床的妊娠率」の評価を行うのでしょうか。
- ② 本研究において、どの程度の改善効果が得られた場合に、本技術が有効であると評価がされるのでしょうか。

【回答】

①胚移植後に妊娠した場合に、胚移植した胚が、通常培養で得られた胚であるのか、タイムラプス培養のものかにより、胚移植あたり、患者さんあたりで臨床妊娠率、生産率、流産率等を比較することにしていきます。

②①のとおり比較を行い、少なくともタイムラプス培養の通常培養で得られた胚に対する非劣性を示したいと考えております。その上で、統計学的有意差を見ることにより、①の要素についてタイムラプス培養の有効性を評価したいと考えております。

以上

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：タイムラプス

令和3年10月1日

所属・氏名： ミオ・ファティリティ・クリニック

見尾保幸

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. 回答1-1では、移植胚の選別について、「一定のルールは設けておりません。どちらの培養であるかにこだわらず、着床可能と判断された形態良好胚盤胞としています。患者さんと施設間の話し合いで決めると考えています。」とご記載いただいておりますが、ご作成頂いた、研究の「流れ図」においては、「培養方法に関わらず、Gardner 分類等の客観的所見により、移植胚を決定。」とご記載頂いております。一方、研究計画書においては、移植胚の選別基準が記載されておられません。
 - ① 移植胚の客観的な選別基準をお示ください。
 - ② ①について、研究計画書に明記をお願いします。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。移植胚の客観的な選別基準は以下のとおりとなります。また、こちらについて、研究計画書の3ページ目及び先進医療実施届出書7ページ目に追記しました。

- ・ 初期胚：Veeck 分類 Grade 2 以上の形態良好胚を原則とし、それが得られない場合には、少なくとも形態正常な1割球を有する胚。また、タイムラプス培養では、上記 Direct cleavage, Reverse cleavage を認めた胚については、原則、治療から排除する。しかし、そのような胚のみの場合には、胚盤胞期まで延長培養し、形態良好胚盤胞に達した場合に限る。
- ・ 胚盤胞：Gardner 分類 BB 判定以上とするが、それが得られない場合には、患者の了解を得た上で BC/CB 評価胚の移植も考える。

2. 回答1-1で、「①体外受精・顕微授精適応患者のランダム化は行いません。得られた卵子の培養過程のみです。」「②一定のルールは設けておりません。どちらの培養であるかにこだわらず、着床可能と判断された形態良好胚盤胞としています。患者さんと施設間の話し合いで決めると考えています。」とのご回答を頂いております。また、回答1-2で、「①胚移植後に妊娠した場合に、胚移植した胚が、通常培養で得られた胚であるのか、タイムラプス培養のものかにより、胚移植あたり、患者さんあたりで臨床妊娠率、生産率、流産率等を比較することにしていきます。②①のとおり比較を行い、少なくともタイムラプス培養の通常培養で得られた胚に対する非劣性を示したいと考えております。その上で、統

計学的有意差を見ることにより、①の要素についてタイムラプス培養の有効性を評価したいと考えております。」とのご回答を頂いております。

これらを踏まえると、今回の研究計画により検証できるのは、通常培養に比べてタイムラプスの利用が「分割率」「良好分割胚率」「胚盤胞発生率」「有効利用率（胚移植、凍結胚の割合）」等の指標について優るかどうかであり、「臨床的妊娠率」についての比較には多くの交絡因子・不確定要素が関わることになり、誤っている可能性が十分低い結論を引き出すのは困難と思われます。したがって、主要評価項目は修正したほうがよいと思います。

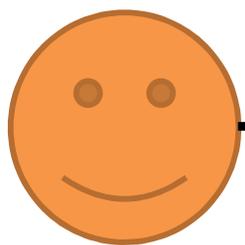
【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

ご指摘に従い、評価項目を以下のとおり修正し、先進医療実施届出書 8 ページ目及びロードマップを修正いたしました。

- ・ 主要評価項目：分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率（胚移植、凍結胚の割合）
- ・ 副次評価項目：臨床的妊娠率、着床率、生産率

以上



研究参加に
同意した患者

採卵

胚の
無作為化

タイムラプス
にて培養

従来法
にて培養

【観察項目(有効性)】

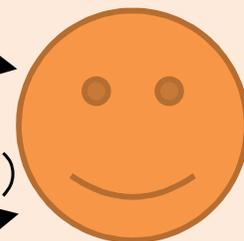
- ・分割率
- ・良好分割胚率
- ・胚盤胞発生率
- ・有効利用率(胚移植、凍結胚の割合)

【解析手法】

- ・上記項目について、タイムラプスで培養された胚と、従来法で培養された胚を比較した、有意差の検定を行う。

培養方法に関わらず、
Gardner分類等の客観的所見により、移植胚を決定。

最適な卵を移植
(ランダム化はせず)



【観察項目(有効性)】

- ・臨床的妊娠率
- ・着床率
- ・生産率

【解析手法】

- ・過去に胚移植歴のない患者を対象とし、上記項目について、タイムラプスによる培養胚が移植された症例と、従来法による培養胚が移植された症例を比較した、有意差の検定を行う。

医療技術の概要図

タイムラプス

申請医療機関: ミオ・ファティリティ・クリニック

タイムラプス装置搭載型培養器を用いたヒト胚の体外培養の利点

- ◆ 連続的観察と安定的培養環境
- ◆ 胚発育を庫外から観察可能(胚を庫外に取り出す必要がない)
- ◆ 受精判定が確実に可能
- ◆ 妊娠予後不良な異常卵割胚(direct cleavage, reverse cleavage等)を移植胚から除き、着床可能胚の選別できる



タイムラプスが妊娠率の改善や胚移植回数
の削減に寄与するかを調べた国内の大規模研究はない

研究計画 両方の培養器を用いた患者を対象

従来型培養器と定時観察

VS

タイムラプス装置搭載型培養器と連続観察

培養成績・臨床成績を比較検討

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：タイムラプス

先進医療での適応疾患：胚移植を必要とする不妊症

臨床研究

- ・ 研究名：高解像度のタイムラプス撮像による胚発育の評価
- ・ 観察研究
- ・ 期間：2003.4～2014.12

- ・ 被験者数：272胚
- ・ 結果の概要：高解像度のタイムラプス撮像により、胚の詳細な発生(正常、異常)を理解できた。無侵襲なこの手法により詳細な画像評価を行うことで、妊娠率が改善する可能生がある。

先進医療

- ・ 試験名：タイムラプス培養器と通常培養器での体外培養成績の比較に関する多施設共同研究
 - ・ 試験デザイン：多施設前向きランダム化比較試験
 - ・ 期間：2022年4月～2023年12月末日
 - ・ 被験者数：200例
 - ・ 主要評価項目：分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率(胚移植、凍結胚の割合)
 - ・ 副次評価項目：臨床的妊娠率、着床率、生産率
- 【安全性評価】流産率、早産率、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

保険収載

選択基準：

- 1) 日本産科婦人科学会の定めるART適応基準に合致する患者
- 2) 採卵により得られた卵子から、正常受精卵数が6個以上の患者
- 3) 研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な患者

除外基準：

- 1) 夫婦両方の染色体検査の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる患者
- 2) 重篤な合併症を有する患者
- 3) その他、研究責任者又は研究分担者が不適切と判断した患者

予想される有害事象：無し

※ 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

ガイドライン記載：(有)

欧州生殖医学会(ESHRE)のガイドライン(2019)では、タイムラプス培養は、生殖医療に不可欠な手法となってきたと結論付けている。

進行中の臨床試験(無)

【別添1】「タイムラプス」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・ミオ・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】「タイムラプス」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：胚移植を必要とする不妊症

効能・効果：

着床率の上昇、臨床的妊娠率の上昇、流産率の低下、生産率の上昇

【別添3】「タイムラプス」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。

選定方法

- ・上記適格基準を満たし、本研究への参加を希望し文書または電子媒体等を通じて同意を得たもの。

【別添4】「タイムラプス」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

有効性評価：

Primary outcome：分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率（胚移植、凍結胚の割合）

Secondary outcome：臨床的妊娠率、着床率、生産率

安全性評価：流産率、早産率、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

【別添5】「タイムラプス」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月から2023年12月

予定症例数：200

既の実績のある症例数：100

【別添6】「タイムラプス」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

体外受精および顕微授精後の受精卵をタイムラプス装置搭載型培養を用いて培養する。その後受精卵の発育を観察しつつ、初期胚移植/凍結もしくは胚盤胞移植/凍結を行う。移植から2週間後に妊娠判定を行う。

【別添7】「タイムラプス」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：タイムラプス	
適応症：胚移植を必要とする不妊症	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input 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 type="checkbox"/> 要（産婦人科専門医・生殖医療専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> 要（5）年以上・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 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 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 type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：1人
他診療科の医師数 注2)	要・ <input 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 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 type="checkbox"/> 不要
看護配置	要（対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input 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 type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：対応可能な大学病院等
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：
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	<input type="checkbox"/> 要（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）	不要
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 type="checkbox"/> 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。