

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

適応症：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）

## (先進性)

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。

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、原形質膜の再構築、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結合することができる。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。

## (概要)

## 1) 対象及びランダム化

・ICSI 適応患者で、ICSI 後に反復流産や着床不全がみられた患者。または、夫が奇形精子症の患者を対象とする。説明後同意が得られた対象を ICSI 群と PICSI 群の 2 群にランダムに振り分ける。

## 2) 卵子・精子の処理

・採卵の 3 時間後にヒアルロニダーゼ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とし、ICSI の対象とする。

・採卵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う。正常形態率は精液の塗抹標本作成後に Diff-Quik で染色を行い、strict criteria に準じて求める。

・精子の処理は Isolate2 層法で行い、再度洗浄した後に沈渣を 0.5ml に調整してインキュベーターしておく。

## 3) HBA アッセイ

・調整後精子は ICSI の前に HBA<sup>®</sup> Assay を使用して HBA スコアを求める。

・ヒアルロン酸がコーティングされているスライドガラスに調整後精子を 5~10  $\mu$ l 滴下し、カバーガラスを被せる。

・室温またはインキュベーターでしばらく静置し、ヒアルロン酸に結合している運動精子の割合を求める。

## 4) ICSI 手技と胚培養

・精子の選別、不動化、インジェクションピペット内への充填は ICSI 群では PVP を PICSI 群では SpermSlow™ を使用する。

・ ICS 群の精子選別は、PVP の上端まで泳ぎ上がった中で形態の良好な精子を培養士が目で行う。

・ PICSI 群の精子選別は、SpermSlow™ と Gamete Buffer のドロップの境界でヒアルロン酸の 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精子を選んでいく。

・ 精子の注入を終えた卵子は、single step medium を使用し 30 μℓ でドロップ培養を行う。

#### 5) 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。

・ 胚移植は原則として凍結融解単一胚移植にて行い、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。

#### 6) 評価項目と評価タイミング

・ 評価する項目と評価するタイミングは以下の通り行う。

##### ① Day1

正常受精の確認。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。

##### ② Day3

形態評価によりグレード 1 胚率を求める。Veeck の分類に基づき Day3 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。

##### ③ Day5

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。

##### ④ 妊娠率と流産率

移植後 14 日目前後の血中 hCG 濃度が陽性で、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。臨床的妊娠後、流産が起きた場合は流産率として記録する。流産率は、流産数/臨床的妊娠数×100 (%)で算出する。

##### ⑤ HBA スコア

処理後の精子を ICSI または PICSI に使用する前に HBA® Assay を用いて HBA スコアを求める。HBA スコアは合計で 200 個の精子をカウントし、ヒアルロン酸に結合した運動精子/ヒアルロン酸に結合した運動精子+ヒアルロン酸に結合していない運動精子×100 (%)で算出する。

#### (効果)

ICSI 後に反復流産や着床不全を経験した患者を対象に、ICSI 群と PICSI 群の成績を前方視的かつ無作為に比較することで PICSI が胚発育能を向上させ流産率を低下させるために有効であるのかを示すことができるようになる。それによって、ICSI 後に反復流産や着床不全を経験した患者に次回採卵時の治療選択として PICSI の情報を提供することが可能となる。奇形精子患者においても、射出精子の中に含まれている成熟精子を PICSI で選別し卵子に注入することが可能となり、結果的に流産率の減少が期待できるようになると考えられる。

(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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

PICSI (Physiologic intracytoplasmic sperm injection)

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当(注2)

②使用する医療材料（ディスプレイザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当(注2)

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当(注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

--

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

□	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
---	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

## 2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

SpermSlow™は米国において薬事承認済である。

欧州での薬事承認の状況

SpermSlow™は欧州において薬事承認済である。