

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：タイムラプス

令和4年1月18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. 被験者数について

被験者数 200 例に設定した根拠について、先進医療実施届出書及び研究計画書に具体的な理由の追記をお願いします。(例えば分割率等を評価するのに 200 例で十分であると考えて設定されたのか、臨床的妊娠率についてある程度のめどが立つ数として 200 例だと考えて設定されたのか等)

【回答】

当院において実施される採卵は、年間 700 例、そのうち、新規患者（体外受精・顕微授精を併用）は年間約 125 例と見積もられます。タイムラプスのみの使用を希望される方もいらっしゃるため、これまでの実態から、研究参加率を約 80%と仮定した際に、年間 100 例程度のエントリーが見込まれ、2 年間で 200 例と致しました。また、本検討では、症例数とともに、卵子数が重要ですので、2 系統培養するためには、少なくとも 1 症例 4 個以上の卵子が見込まれますので、培養成績ひいては臨床成績の評価には十分なデータとなると考えています。

2. 解析方法等について

事前評価における指摘事項に対して、「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」とご回答いただいておりますが、非劣性と判断する場合の判断基準(非劣性マージンの大きさ等)も含め、具体的な解析方法等について、先進医療実施届出書及び研究計画書への記載をお願いします。

【回答】

本研究は、基本的には、通常の培養と比較して、タイムラプス培養がより有効であるかどうかを検討するための研究として考えております。誤解を招く記載となり、申し訳ございませんでした。

本研究における具合的な解析方法につきましては、以下のとおりとなります。

- ① 主要評価項目である分割率、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）については、タイムラプス培養群で得られた胚と、通常

培養群で得られた胚とで、カイニ乗検定を用いて、統計学的な比較検討を行います。

- ② 副次評価項目である、臨床的妊娠率、着床率、生産率については、当院におけるデータ（2019～2020年）によると、タイムラプス培養を行わない場合の体外受精・顕微受精について、臨床的妊娠率は25.5%、着床率は21.3%、生産率は21.3%とされており、本研究で得られたデータと、上記のデータについて、カイニ乗検定を用いて統計学的な比較検討を行います。

次のご指摘にもありますように、本研究の結果のみで、タイムラプス培養が通常培養よりも有効であると結論付けることは難しいと考えております。本研究と並行して行う予定である、次の回答に記載を致しました多施設共同研究で、保険収載に向けた主となるエビデンスを創出し、本研究の結果については補足的な位置づけとして用いることと致します。

3. ロードマップについて

将来的な保険収載に向けたエビデンスを作るためには、本研究の結果を踏まえて、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する、より大規模な研究（多施設共同研究等）が必要と考えます。本研究の後に、このような研究を追加で実施する旨を明記してください。

【回答】

日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業において、「卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出（研究機関令和3年4月～令和6年3月）」という研究課題を採択いただいておりますが、その研究の一環として、令和4～5年度はJISART加盟施設と共に前方視的コホート多施設共同研究（目標症例数100例）を予定しておりますので、そちらについて追記致しました。

以上

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性がある。

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

多施設共同研究

- ・ AMED 成育疾患克服等総合研究事業
「卵子活性化・タイムラプス・ERAの有効性・安全性検証による生殖補助医療のエビデンス創出」
- ・ 試験デザイン：前方視的コホート多施設共同研究
- ・ 期間：2022年4月～2024年3月
- ・ 被験者数：100例
- ・ 主要評価項目：臨床妊娠率
- ・ 副次評価項目：培養成績（分割率、良好分割胚率、胚盤胞発生率、有効利用率）及び臨床成績（着床率、生産率）

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)