

## 先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 佐藤 典宏 先生

## 先進技術としての適格性

先進医療の名称	強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)
適応症	○A. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ）
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。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	○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。 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）	○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。 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。 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。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： ○適・条件付き適・否  コメント：対象となる被験者の基準、評価項目（主要、副次）が明確となっている。また、多施設共同研究とし、技術面の評価を含め実施症例数も十分に設定されており、結果の判定が可能となる計画となっていると考えられる。

先進医療A評価用紙（第1-1号）

評価者 技術委員：北脇 城 先生

先進技術としての適格性

先進医療の名称	強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)
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. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来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。 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。 <input type="checkbox"/> 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。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 顕微授精(ICSI)に供すべき症例の基準と、強拡大顕微鏡によって選別すべき精子の客観的な基準が明確になっている。複数施設の共同研究とし、多施設共同研究を計画していることから、症例数および技術の普遍性は担保されると判断される。

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： 佐藤 典宏 先生

先進医療名： 強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection（IMSI）	
適応症： 顕微授精を受ける不妊症患者	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
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"/> （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）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
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
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	<input checked="" type="checkbox"/> （ 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）	
<b>III. その他の要件</b>	

## 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：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別  
：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)

令和4年2月25日

所属・氏名：木場公園クリニック

吉田 淳

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. 割付方法について：

研究実施計画書において、登録数 200 例を IMSI 群 100 例、従来法群 100 例に割り付けると記載がありますが、例えば無作為割付を行うのかどうか等、どのような方法で割り付けるのか、ご記載ください。

【回答】

対象は、

- 1) 1 回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず
- 2) 下記の性状不良精液（精子）所見のうち、2 つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者

とします。

<性状不良精液（精子）所見>

- A) 精子濃度：1mL あたりの精子数 3000 万未満
- B) 運動率：40%未満
- C) クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満
- D) 精子 DNA 断片化：30%以上

上記の条件に該当するカップルに本研究を説明し、同意を得られた後、コンピューターにて作成した乱数表に従い、IMSI 群と従来法（ICSI）群に分けます。

また、研究計画の見直しの過程で、研究期間を長くし、設定症例数を増やすことと致しました（IMSI 群 300 例 vs コントロール群 300 例）。

なお、症例数に関して、JISART に相談し数箇所の施設との共同研究を実施可能な体制を整えつつあり、多施設共同研究が実施できればより多くの症例数について検討が可能です。

## 2. 評価方法について:

コクランレビューによると、従来法と比較した本法による出生率、臨床的妊娠率に改善は見られていないという報告がありますが、200 例を対象とする本研究デザインでは、保険収載につながる結果が得られる可能性は低いと考えられます。

研究実施計画書において、技術的安全性と不妊治療への効果について各2項目ずつ記載があります。これらは IMSI 群と従来法群と比較して評価する予定なのでしょうか。

また、その場合、各 100 例で統計学的な評価は可能なのでしょうか。統計学的な評価が可能と判断した理由も含めて、ご記載をお願いします。

### 【回答】

本研究は乏精子症のみならず、様々な精子の性状パラメーター（奇形率や DNA 断片化率など）から IMSI の効果を検討することができ、新たな知見が得られると考えます。

また、効果は IMSI 群と従来法群を比較して評価します。

胚移植後の効果（妊娠率や流産率）を統計解析する上で必要なサンプルサイズ（患者数）はそれぞれ 51 人（t 検定、効果量：0.5、有意水準：5%、検定力：0.8 の条件で解析ソフト（G\*Power）にて算出）です。胚盤胞到達率がそれぞれ 6 割程度なので、51 人以上の患者に胚移植が可能であり、統計学的評価が可能と考えます。

## 3. 同意説明文書について:

同意説明文書において、IMSIに係る説明がなされているが、「本研究に参加する 200 例は、IMSI 群と従来法群のいずれかに割り付けられる」という点について、明記をお願いいたします。

### 【回答】

説明文 2 ページ目「⑤ 先進医療の意義、目的、方法及び期間」の「対象」のところに、以下の記載を追記いたしました。

#### <追記内容>

対象は、

- 1) 1 回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず
- 2) 下記の性状不良精液（精子）所見のうち、2 つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者とします。

A) 精子濃度：1mLあたりの精子数3000万未満

B) 運動率：40%未満

C) クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満

D) 精子DNA断片化：30%以上同意を得られた後、その中から無作為にIMSI群と従来法群に分けます。

IMSI実施の選別は無作為のため、必ずしもあなた方がIMSI群として選ばれるとは限りません。

IMSIに選ばれた患者様には「⑳ 費用負担」に示した費用をご負担いただきます。）

4. 同意説明文書について：

「⑯ 他の治療方法」のところに「IMSIによる治療を希望されない場合」とあるが、本試験は「顕微授精を受ける不妊患者」であり、割付によって従来法になる可能性がある。故に従来法もこの研究で想定される治療方法に該当するため、「⑯ 他の治療方法」については、IMSIも従来法も行わない際に代替となる治療法があれば記載いただくのが適切と考えます。ご検討ください。

【回答】

現状、IMSIとICSI（従来法）以外の顕微授精法が存在しないので、代替となる顕微授精方法がありません。ご指摘をうけて記載を修正しました。

5. 同意説明文書について：

本試験に参加しない場合は従来法を実施、との記載があるが、本試験には参加しないがIMSI法を希望した場合はどうするのか。その場合の対応について、ご記載ください。

【回答】

本試験に参加しない場合でも当院でIMSI実施は可能です（費用：10,000円）。その場合、受精率や妊娠率等のデータを本試験に採用する事はありません。ご指摘をうけて記載を修正しました。

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：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別  
：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)

令和4年2月25日

所属・氏名：木場公園クリニック

吉田 淳

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. 重度の乏精子症の方がIMSIの価値が高まる等の報告があるところですが、本研究計画において、ICSI/IMSIに供すべき症例の選定基準を明確にして下さい。  
また、強拡大顕微鏡によって選別すべき精子の客観的な基準を明確にすることが必要と考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

対象は、

- 1) 1回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず
- 2) 下記の性状不良精液（精子）所見のうち、2つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者とします。

<性状不良精液（精子）所見>

- A) 精子濃度：1mLあたりの精子数 3000万未満
- B) 運動率：40%未満
- C) クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満
- D) 精子DNA断片化：30%以上

顕微授精を実施する基準は、過去の媒精による受精の有無や、精子（精液）の性状（例として運動率 50-40%未満、濃度 4000万-2000万精子/ml 未満等）から判断します。

強拡大顕微鏡によって選別すべき精子の基準は、以下のとおりです。

- ・先体に欠失がなく小胞を認めない
- ・先体後部領域に欠失がなく小胞を認めない
- ・過剰な核の肥大、縮小を認めない
- ・精子頭部内に全体の4%以上の領域を占める空胞を有さない
- ・頸部と尾部の接点と同軸上にある
- ・Cytoplasmic droplet（成熟過程で排除されるべき細胞質小体）を有さない
- ・尾部の欠失、コイル化、損傷、複数化、短小を認めない



2. 症例数および技術の普遍性を担保する意味からも、本研究は多施設共同研究とすべきであると考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

症例数に関しては、多施設共同研究を計画し、より多くの症例数から IMSI の効果を検討できるように生殖医学会や JISART に協力を依頼します。

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3

先進医療技術名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別  
：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)

令和4年3月1日

所属・氏名：木場公園クリニック

吉田 淳

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. 症例数について：

- ① 「妊娠率や流産率」とありますが、提示された数値はどちらの指標なのでしょう。通常、主要評価項目は1つで、それに基づいた症例設計をされますので、どちらの指標をされたのか、明記をお願いします。
- ② 「効果量 0.5」とありますが、これは両群の差を示していると思われませんが、推定した数値(妊娠率?)を、IMSI 群○%、従来法群○%と示していただく形に修正いただくと共に、その推定値の根拠もお示しください。
- ③ 計算の結果、51 例あれば統計学的に判定できるとのことで、胚盤胞到達率が6割程度というのであれば、各群 100 例あれば十分となります。臨床研究の症例数は評価できる最低数が原則と考えておりますが、各群 300 例も実施する必要はないかと考えます。症例数の設定根拠について、お示しください。

【回答】

- ① 妊娠率を主要評価項目とします。
- ② これまでの文献の妊娠率の平均値を求め、IMSI 群:43.4%、ICSI 群:29.3%としました。
- ③ 本来各群 100 例での設定をしていましたが、別の委員より「症例数および技術の普遍性を担保する意味からも、本研究は多施設共同研究とすべきであると考えますが、いかがでしょうか。」という指摘を受けたため共同研究を計画しました。現時点で1施設(英ウイメンズクリニック)との共同研究実施が決まっております。また、JISART(蔵本先生)に相談し、更に複数の施設との多施設共同研究を実施する予定です。これにより、予定していたよりも多くの症例に対する検討が可能となり、また異なる医療機関同士であってもその有効性が示せるかどうかについて検討する予定です。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)

適応症：顕微授精を受ける不妊症患者

内容：

(先進性)

従来の顕微授精 (Intracytoplasmic sperm injection; ICSI) では、術者が顕微鏡下 (400 倍) に、運動性が高く、形態的に良好と思われる精子を選別し、卵に注入する。しかしながら、ICSI にて顕微鏡下で良好と判断した精子でも、強拡大 (1000 倍以上) 顕微鏡を用いて観察すると頭部に微細な空胞が認められる場合がある。この様な精子頭部内の異常構造体は、精子 DNA の断片化を誘導し、受精卵の染色体の構造異常 (相互転座等) や断片化を引き起こし、結果として着床不成功や流産の原因となる可能性が指摘されている。

そのため、最大倍率 6000 倍で精子を観察し、上記の様な空胞等の異常構造を有さない形態良好精子を選別し、その精子を用いて顕微授精を行う IMSI (Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection) の技術が発展してきている。

形態良好精子を選別する意義や効果に高い期待が持たれているが、技術的、経済的な理由から上記の IMSI は、未だ広汎に普及している技術と言いがたいのが現状である。

(概要)

・対象：本研究の対象は、

- 1) 1 回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず
- 2) 下記の性状不良精液 (精子) 所見のうち、2 つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者さまを対象にしています。
  - A) 精子濃度：1mL あたりの精子数 3000 万未満
  - B) 運動率：40%未満
  - C) クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満
  - D) 精子 DNA 断片化：30%以上

本研究の概要や計画を説明し、同意を得られた後、コンピューターで発生・作成した乱数表に従い、無作為に 300 例ずつを IMSI 群と従来法 (ICSI) 群に振り分け、研究対象とする。

・精子の選別：最大倍率 6000 倍の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内における空胞等の異常構造の有無を確認する。異常構造を認めない形態良好精子のみをガラスピペットに吸引して回収する。

・強拡大顕微鏡により選別した形態良好精子を用いる顕微授精 (IMSI)：上記の様に回収した形態良好精子を、卵細胞質内に直接、注入する。

・受精卵の培養：IMSI 後、精子を注入した卵を培養液内にて培養する。注入の翌日に雌雄両前核の存在を確認し、受精卵とする。注入から 5 日間、着床直前の段階である胚盤胞期胚まで培養する。

・胚移植：胚盤胞期に達した胚を新鮮胚移植または凍結融解胚移植で子宮内に移植する。

(効果)

- ・当先進医療の適応により、妊娠率の上昇および流産率の低下に効果が期待される。
- ・当先進医療の効果の評価ポイントは以下の通りである。

主要評価項目：妊娠率

副次評価項目：

- 1) 技術の安定性の確認
  - ・精子注入後の卵生存率
  - ・胚盤胞期到達率
- 2) 不妊治療への効果
  - ・着床率
  - ・流産率

(先進医療にかかる費用)

先進医療にかかる費用は 10,000 円である。

# 先進医療技術の概要図

技術名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別

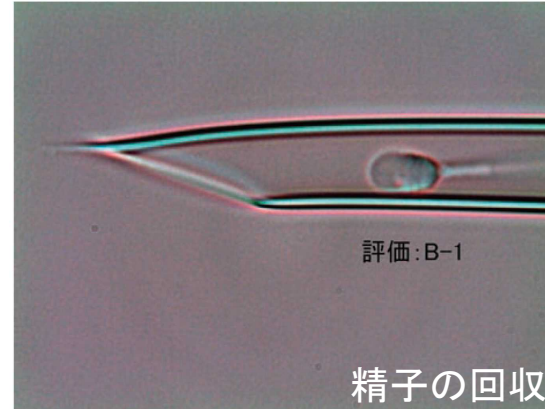
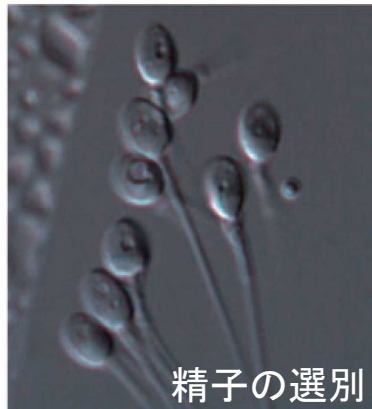
申請者：吉田 淳（医療法人社団 生新会 木場公園クリニック）

概要：高倍率（6000倍）の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内に空胞等の構造異常を認めない形態良好精子を選別し、卵細胞質内に注入する。本技術により、着床率の上昇や流産率の低下が期待される。

## 強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別



採精 →

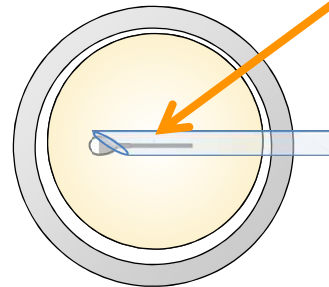


対象：顕微授精による  
不妊治療を望むカップル

卵細胞質内への精子注入  
(顕微授精)



採卵 →



評価

精子注入後の卵生存率 } 技術の安全性・  
胚盤胞期到達率 } 安定性の確認

着床（妊娠）率 } 不妊治療への効果  
流産率 }

# 保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：拡大顕微鏡による形態良好精子の選別（IMSI）

先進医療での適応疾患：顕微授精を受ける不妊症患者

## 臨床研究

- ・ 試験名：Using high magnification to select sperm: a large prospective cohort study comparing ICSI and IMSI (*Clin Obstet Gynecol Reprod Med*, 2020, 6:1-5)
- ・ 試験デザイン：prospective cohort study
- ・ 試験周期数：9012周期  
(IMSI: 5673周期, ICS: 3339周期)
- ・ 結果の概要：IMSI群では、ICSI群と比較し、移植/凍結不適応胚（新鮮胚移植又は受精胚凍結の実施に適さない受精胚）しか得られなかった治療周期の割合が有意に低かった（IMSI: 7.5% vs ICSI: 15.9%,  $P < 0.01$ ）。特に重度の乏精子症に対するIMSIにより、妊娠率が70%増加し（OR 1.68, 95% CI 1.19–2.35）、出生数は2倍（OR 2.05, 95% CI 1.36–3.08）となった。流産率も、ICSI（23.2%）よりもIMSI（13.5%）を使用した方が有意に低かった（ $P = 0.03$ ）。

## 先進医療

- ・ 試験名：強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別
- ・ 試験デザイン：多施設共同ランダム化比較試験
- ・ 期間：2022年4月1日～2025年3月31日
- ・ 被験者数：600例（IMSI群300例、従来法群300例）
- ・ 主要評価項目：妊娠率
- ・ 副次評価項目：
  - 1) 技術の安定性の確認
    - ・ 精子注入後の卵生存率
    - ・ 胚盤胞期到達率
  - 2) 不妊治療への効果
    - ・ 着床率
    - ・ 流産率

保険収載

当該先進医療における

- ・ 選択基準：1) 1回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず、2) 次の性状不良精液（精子）所見（(A)精子濃度：1mLあたりの精子数3000万未満、(B)運動率：40%未満、(C)クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満、(D)精子DNA断片化：30%以上）のうち、2つ以上を満たしており、顕微授精が必要と判断された患者を対象とする。
- ・ 除外基準：非同意および上記の対象条件を満たさない例
- ・ 予想される有害事象：無し

## 欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）  
ガイドライン記載：（無）  
進行中の臨床試験（無）

※ 本邦の生殖医療ガイドラインにおいては、推奨度Cと評価がされている。

【別添 1】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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 生新会 木場公園クリニック

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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：顕微授精を受ける不妊症患者

効能・効果：

着床率の上昇と流産率の低下が期待でき、結果として不妊症治療成績の改善が期待される。



【別添3】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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

・対象は、

- 1) 1回以上の体外授精を実施しても受精卵や移植可能胚を得られず
- 2) 下記の性状不良精液（精子）所見のうち、2つ以上を満たしており、顕微授精の実施が必要と判断された患者さまを対象にしています。
  - A) 精子濃度：1mLあたりの精子数3000万未満
  - B) 運動率：40%未満
  - C) クルーガーテスト：正常形態精子率 3%未満
  - D) 精子DNA断片化：30%以上

本研究の概要や計画を説明し、同意を得られた後、コンピューターで発生・作成した乱数表に従い、無作為に300例ずつをIMSI群と従来法（ICSI）群に振り分け、研究対象とする。

<除外基準>

・非同意および上記の対象条件を満たさない例

【別添 4】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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：妊娠率

副次評価項目：

- 1) 技術の安定性の確認
  - ・精子注入後の卵生存率
  - ・胚盤胞期到達率
- 2) 不妊治療への効果
  - ・着床率
  - ・流産率

**【別添 5】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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1日～2025年3月31日

予定症例数：合計600例（IMSI群300例、従来法群300例）

既の実績のある症例数：約4000例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

当院では年間約600症例の顕微授精を実施しており、その約半数がIMSIを希望している。そのうち約1/3が当研究への参加承諾を得られると見込んでいる。そのため、試験期間の3年間で予定症例数をIMSI群：300、ICSI群300と設定した。また、他施設との共同研究を計画しており、より多くの症例のデータを集積できると考えている。

【別添6】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

- ・精子の選別：最大倍率6000倍の顕微鏡下に精子を観察し、頭部内における空胞等の異常構造の有無を確認する。形態良好精子のみをガラスピペットに吸引して回収する。
- ・強拡大顕微鏡により選別した形態良好精子を用いる顕微授精（IMSI）：上記の様に回収した形態良好精子を、卵細胞質内に直接、注入する。
- ・受精卵の培養：IMSI後、精子を注入した卵を培養液内にて培養する。注入の翌日に雌雄両前核の存在を確認し、受精卵とする。注入から5日間、着床直前の段階である胚盤胞期胚まで培養する。
- ・胚移植：胚盤胞期に達した胚を新鮮胚移植または凍結融解胚移植で子宮内に移植する。

様式第9号

【別添7】「強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)」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： 強拡大顕微鏡による形態良好精子の選別：Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection (IMSI)	
適応症：顕微授精を受ける不妊症患者	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
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（日本産科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"/> 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）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
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	要・ <input type="checkbox"/> 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)	
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
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。