

■ 背景となる生殖補助医療の実態：患者数、費用負担

【国内】

人工受精 約 1万円／回
体外受精 約30万円／回
顕微授精 約40万円／回

- 体外受精及び顕微授精のみとなります。
- 治療1回につき15万円を上限額として、
初年度は1年度(※)当たり3回、
2年度目以降は1年度当たり2回を限度に、
通算5年度(期間が連続している必要なし)まで、
かつ合計10回まで申請することができます。

【米国】

体外受精 約12,500ドル／回

【欧州：イギリス例】

体外受精 約6,534ドル／回

出典：不妊治療情報センター情報、徐クリニックWeb

生殖補助医療に要する一回当たりの費用は、人工受精で約1万円、体外受精で約30万円、顕微授精で約40万円と高額であり、先進諸国でもほぼ同様の費用が掛かる。

生殖補助医療により着床、妊娠に至る率は約3割前後と言われ、個人が負担する医療費は大きな負担となる。

また、児を儲けるけるために複数回の生殖補助医療を受けることに対するメンタル面での個人の受ける負担は非常に大きい。

このため、東北大学では、着床、妊娠に至る率に影響を及ぼしている、胚移植時の最も良好に発育している卵の選択指標として、通常行われている形態学的指標（顕微観察による割卵状態等の観察による）に加え、卵の呼吸の結果である酸素消費の状態を評価する、胚細胞呼吸測定装置をクリノ株式会社と共に開発し世に送り出している。本胚細胞呼吸測定装置は臨床現場で使用され、有意に妊娠率の向上成果を得ている。

課題：しかしながら、現在の胚細胞呼吸測定装置による測定は、測定用の電極を卵の近傍へ配置する手段が用手法によるため、臨床現場におけるルーチン使用に対する時間的、人件費的コストアップとなる導入に対する障壁が存在する。

本受託業務で開発・試作される測定デバイスは用手法による操作を排することを實現し胚細胞呼吸測定装置（以下、受精卵呼吸測定装置とも表現）を簡便に臨床現場で利用することを可能とするために必要なデバイスの提供を目指すものである。

1.2 東北大学からの仕様書の抜粋

仕 様 書

1. 業務名

全自動受精卵呼吸測定装置の試作機器改良業務

2. 業務の目的・趣旨

近年、生殖医療の需要は著しく増加しているが、多胎妊娠による母体合併症や低出生体重児の増加が大きな社会問題となり、日本産科婦人科学会は生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解をまとめ、原則として単一受精卵（胚）のみを移植することが提唱された。そして今後、着床能の高い優良な受精卵を選別することが非常に重要になると考えられている。従来、受精卵の形態学的評価のみで品質評価を行ってきたが、主観性が強く観察者間での結果に差が生じる可能性が高い。そのため、客観的で再現性のある高精度の評価方法が切望されている。

東北大学（以下「本学」という。）では、従来の主観的な形態学的評価に受精卵呼吸測定装置を用いた客観的な機能評価を加えることにより、優良卵の選別が可能になると考え、昨年度全自動受精卵呼吸測定装置（以下「昨年度試作機器」という。）の試作を行った。試作機器は湿潤環境において全自動で測定が可能となり、今後の一般診療への普及を見据えた有望な試作品となった。しかしながら、反復使用による測定精度の低下や最適な培養環境の確立など、未だ多くの課題を抱えており、直ちに臨床研究に用いることはできない。よって本業務では、この試作機器を改良し、より高精度で操作性・耐久性の向上した機器を開発する。

3. 業務期間

平成25年10月22日から平成26年1月21日

4. 業務の内容

本業務では、昨年度試作機器をより高精度で操作性・耐久性の向上及び今後の製品実用化による一般診療への普及を踏まえ、価格が低廉な装置の製作を目標に、昨年度試作機器の改良を行うこと。また、昨年度試作機器の改良に当たっては、測定ウェルに電極を埋め込んだチップ型プローブによる測定方法を採用すること。

なお、各評価においては、細胞株を用いて各評価項目のシミュレーションを行い、総合評価においては、各評価に基づいて再現性評価を行うこと。

具体的には下記の要件を満たすこと。

1) チップ型電極の設計・試作 (別紙1参照)

「各評価」

- ・マニュアルのマイクロプローブの手技を廃止すること。
- ・電極には生体適合材料を使用すること。
- ・電極は滅菌可能な材料を使用すること。
- ・チップの電極は受精卵に悪影響を与えないこと。
- ・操作性に優れ、5分以内に測定可能にすること。・測定数に合わせて数個(6個程度)並んだ形のものを作成すること。

「総合評価」

- ・マニュアル操作をなくし、一度に5分以内で測定できる設計になっていること。
- ・受精卵に対して有害な事象が生じないこと。
- ・耐久性に優れ、高価でないこと。

2) チップ型プローブの検証評価 (別紙2参照)

「各評価」

- ・従来機器のポテンシostatを改造し、チップ型電極による測定を可能にすること。
- ・測定アルゴリズムの評価をすること。
- ・従来機器のソフトを改造し、チップ型電極による酸素消費計算を可能にすること。
- ・酸素濃度勾配のシミュレーションをし、酸素消費計算式を開発すること。

「総合評価」

- ・チップ型電極による測定が可能なポテンシostatであること。
- ・酸素消費量の計算を可能にし、計算式を確立すること。

3) チップ型プローブの電気化学的検証 (別紙3参照)

「各評価」

- ・測定電流を銀塩銀参照電極に対し、10mmol/L フォロセン液中で30nA以下

をすること。

- ・測定回数を重ねても、再現性のある結果が得られること。

「総合評価」

- ・測定電流が 30 nA 以下で測定可能であること。
- ・再現性のある結果が得られること。

1.3 東北大学からの業務要件

本業務で、前記東北大学より指定された仕様を満たすチップ型電極（以下チップ）及びチップを内蔵するチップ型プローブ（以下プローブ）について、

[東北大学 仕様書による要件]

- 1) チップの設計試作
- 2) プローブの検証評価
- 3) プローブの電気化学的検証

の各項目について、東北大学より提示された要件を満たすチップ型プローブ及び、昨年度試作機器と本業務で試作するチップ型プローブとを接合する変換アダプターを成果物とする。

[東北大学 仕様書による成果物]

- 1) チップ型プローブの試作品
- 2) チップ型プローブと昨年度試作器と接合する変換アダプター

1.4 実施スケジュール

	10月 (中旬)	10月 (下旬)	11月 (上旬)	12月 (上旬)	12月 (下旬)	1月 (上旬)	1月 (中旬)
チップ型電極試作	→		→ 1回目				
チップ型電極評価		→					
プレート試作	→						
プレート評価(チップ型電極組み込み型)		→ 2回目					
ポテンシostat改造					→		
総合評価・報告書作成							→

(資料 13)

第 11 回 胚細胞呼吸測定装置研究会

(第 5 回 厚生労働省医療技術実用化総合研究事業 班会議)

日時：平成 26 年 3 月 2 日 (日) 9:00~10:00

場所：江陽グランドホテル 4 階 千歳の間

プログラム

進行 東北大学 宇都宮 裕貴

- | | |
|-------------------|--------------------|
| 1・開会の辞 | 東北大学 八重樫 伸生 |
| 2・試作機器の開発状況 | パナソニック(ヘルスケア、AIS社) |
| 3・本研究会今後の方向性 | 東北大学 宇都宮 裕貴 |
| 1) 倫理申請、余剰卵蓄積について | |
| 2) 研究報告書記載について | |
| 3) 来年度の研究計画 | |
| 4・各施設における進捗報告 | 各施設担当者 |
| 5・閉会の辞 | 秋田大学 寺田 幸弘 |

第 11 回 胚細胞呼吸測定装置研究会

(第 5 回 厚生労働省医療技術実用化総合研究事業 班会議)

場所： 江陽グランドホテル 4 階 千歳の間

パナソニックヘルスケア社様、クリノ社様と検討を重ねて胚呼吸測定装置の試作品がついに完成し、牛を用いた研究結果等に対して有意義なディスカッションが行われました。倫理申請等の調整を経て平成 26 年度からはいよいよ本格的な研究開始となります。研究の結果について十分議論を重ね、今後の生殖医療における新たな指針を東北の地から世界へ発信していくことができればと思います。次の研究会は 6 月(東北連合 福島)予定

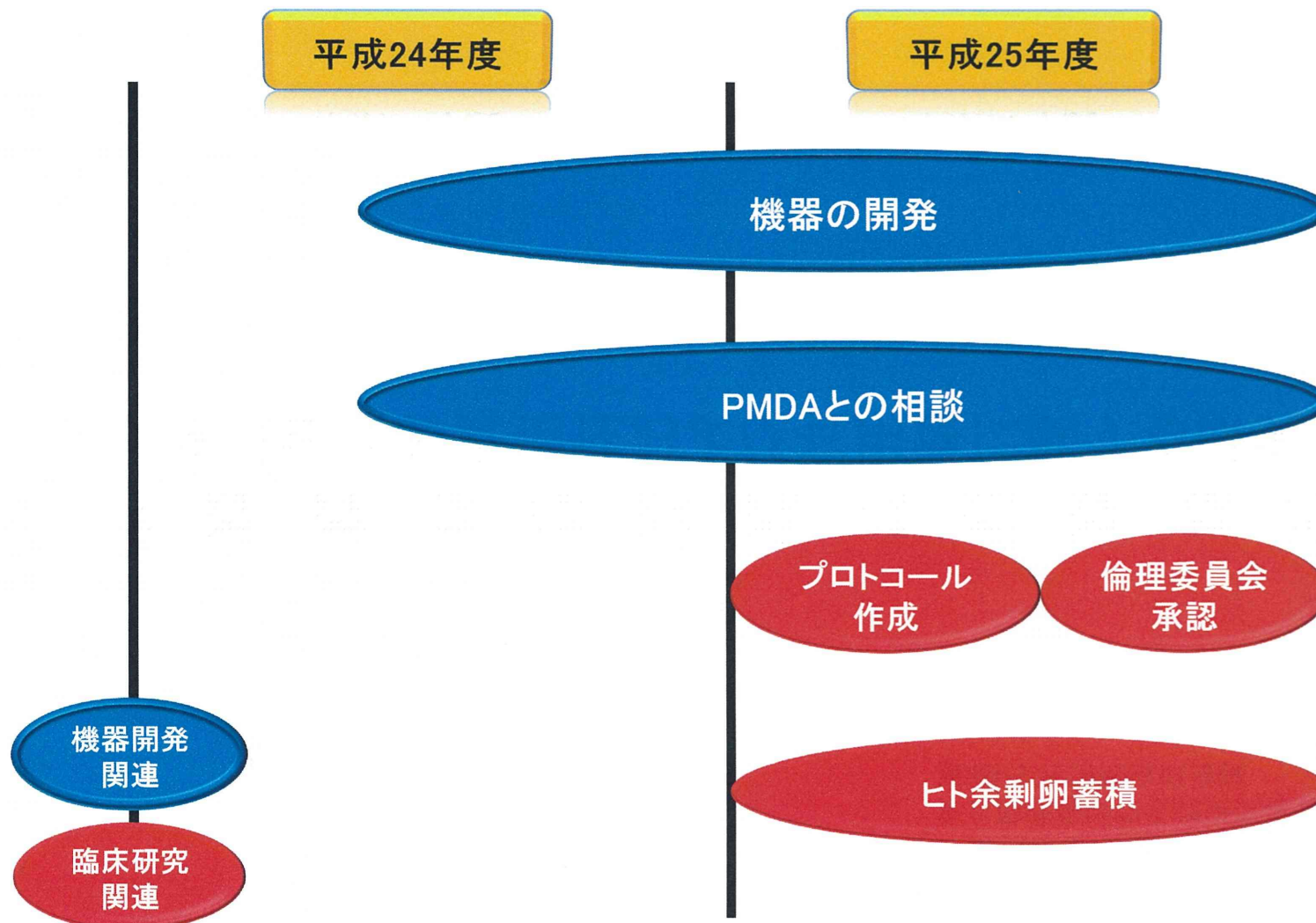


第11回胚細胞呼吸測定装置研究会
第5回厚生労働省班会議

受精卵呼吸測定装置を用いた臨床試験に橋渡し するための安全性および有用性に関する研究

平成26年3月2日
宇都宮 裕貴

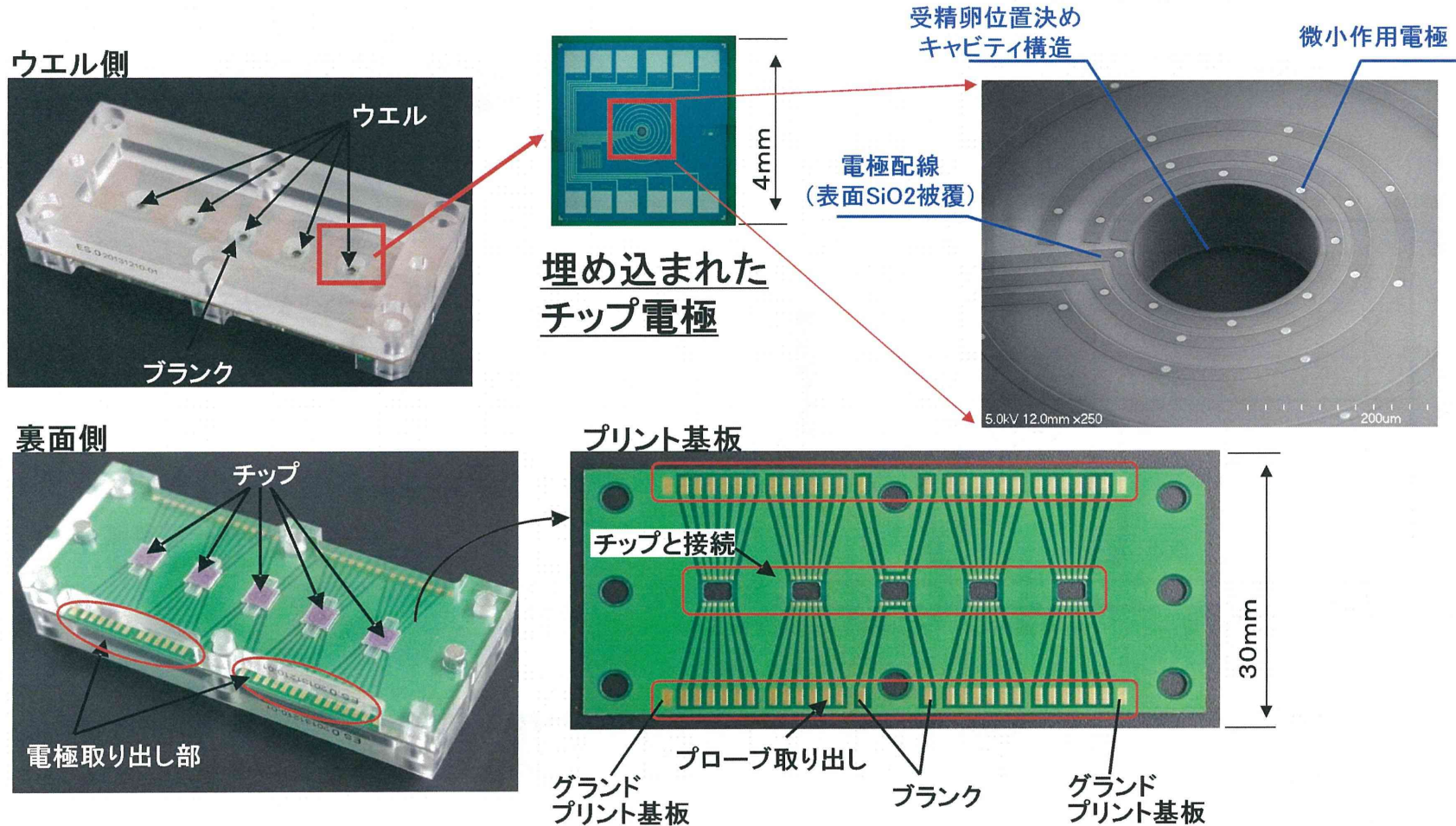
研究ロードマップ



開発したチップ型機器

■チップ型機器

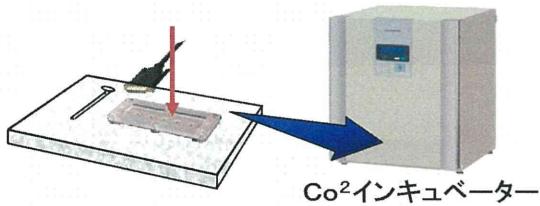
従来のガラス棒状電極に対し、操作性と測定精度を向上した半導体機器



開発機器の測定手法

準備

- ・培養液の調整
- ・測定プレートへ培養液投入

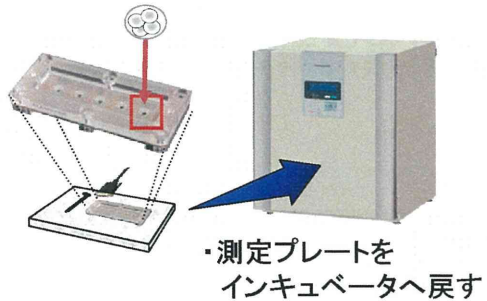


- ・測定プレートをインキュベータ環境になじませる(10分)

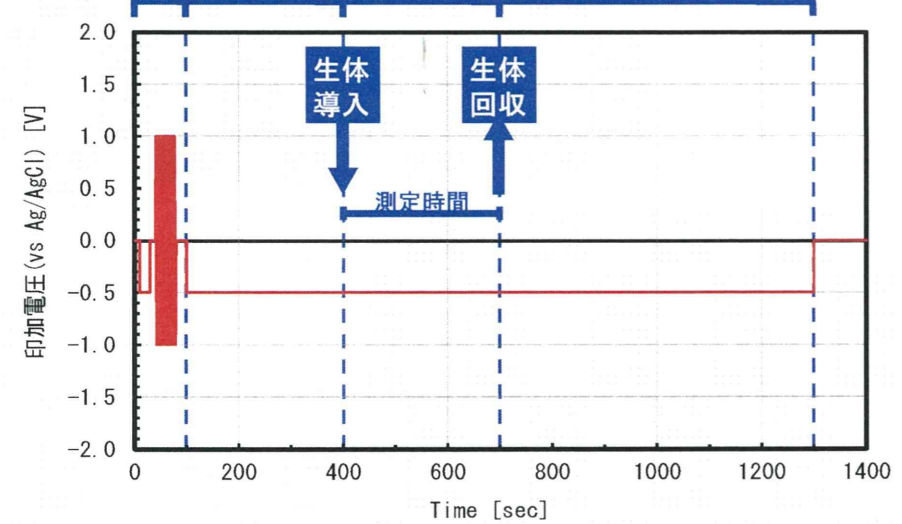


受精胚静置

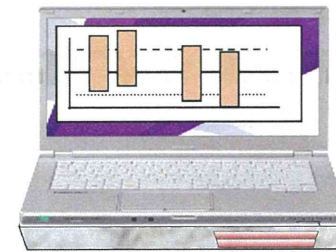
- ・正立／実体顕微鏡化で受精胚を測定プレートに静置



①電極初期化 ②安定化 ③呼吸計測 ④安定化



呼吸量測定

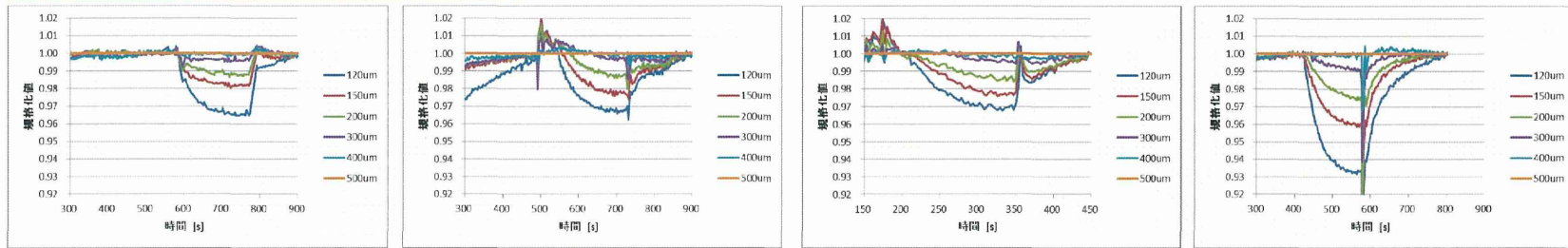


- ・胚呼吸定常待ち＋測定(5分)

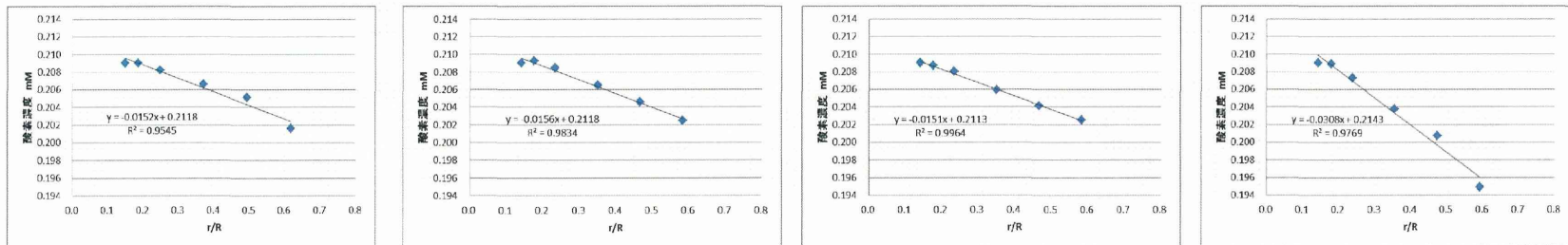
ウシ受精卵による性能評価

同一電極チップを用いたウシ受精卵(4個)の測定

Blank補正 (500um 電極で規格化)



呼吸活性算出 (酸素濃度と距離係数)



$1.48 \text{ E}^{-14} \text{ mol/s}$

$1.44 \text{ E}^{-14} \text{ mol/s}$

$1.39 \text{ E}^{-14} \text{ mol/s}$

$2.89 \text{ E}^{-14} \text{ mol/s}$

プロトコール作成

ヒト余剰卵(廃棄卵)を用いて、開発機器の有用性および安全性を確認

主要エンド
ポイント

呼吸量を測定し、その値と胚盤胞
への到達率および孵化率

副次エンド
ポイント

従来の形態学的評価と
新規呼吸量測定評価法との相関

本機器使用による有害事象発現

評価項目	登録時	受精後			プロトコール 治療終了時 /中止時
		3日	5日	7日	
母体背景情報	○				
呼吸量測定検査		○			
顕微鏡下形態観察		○	○	○	○

倫理申請

東北大学で倫理承認取得
(平成26年2月)



研究分担施設で承認申請
(平成26年3月)

(受付番号：2013-1-548)

様式第5号

倫理委員会
審査結果通知書

平成26年2月24日

実施責任者：宇都宮 裕貴 殿

東北大学大学院医学系研究科長
大内 恵明 印

研究課題名：受精卵呼吸測定装置を用いた臨床試験に橋渡すための安全性および有用性に関する研究

研究期間：西暦2014年4月-西暦2015年3月

申請のあった上記研究計画について、審査の結果下記のとおり判定しました。

記

判定

1. 承認する。
2. 条件付きで承認する。
3. 再提出。
4. 承認しない。
5. 該当しない。

条件又は変更勧告の内容及び理由

1. 連結不可能匿名化にすることが望ましいと考えます。ご検討ください。連結不可能匿名化にすると、実施計画書、プロトコルだけでなく、説明文書および同意書において、同意撤回などの内容を修正する必要がありますので、確認してください。
2. 本研究が「ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療に関する倫理指針」には該当しない旨の文書を添付してください。
3. 研究終了後のデータの保存について。終了後も保存するのであれば、実施計画書、プロトコル18番および説明文書の10番を、保存するという内容に修正してください。
4. 説明文書の11番において、二次利用の内容が不適切ですので、削除してください。

文書を訂正し、webシステムに修正版をアップロードしてください。

《注意》

「承認する」「条件付きで承認する」「再提出」の際のコメントへの対応方法については、「臨床研究に関する倫理申請手順書」にて確認してください。《条件付きで承認する》の場合は持ち回り審査を行います。)

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会審査済
委員長 福士 審 印

PMDAとの相談

生殖医療における
従来機器の取り扱い

受精卵の扱い



医療機器としての
薬事審査の必要性

余剰卵蓄積

東北大学・秋田大学
弘前大学・山形大学
の合計で156例

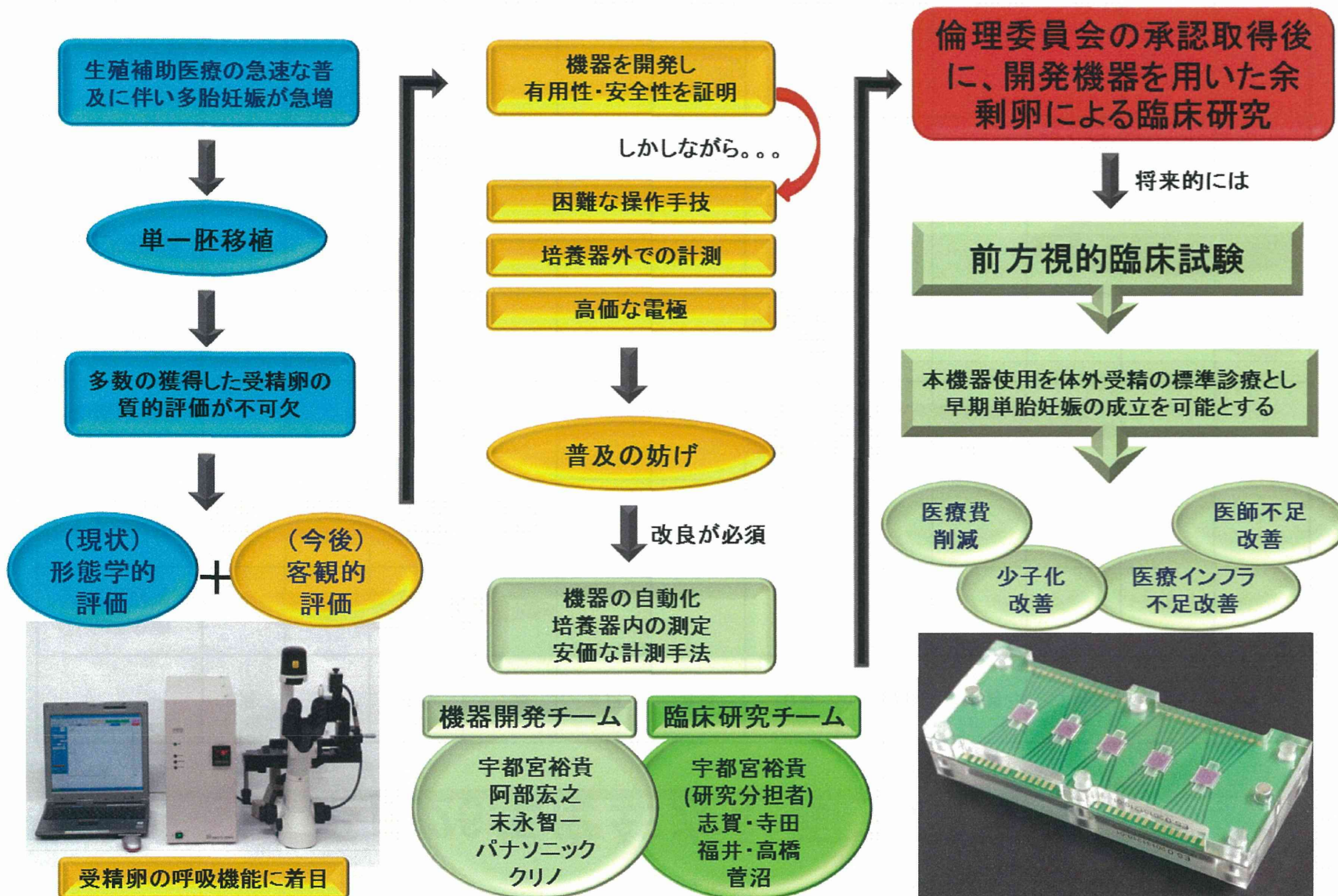


今後、同意取得予定
(平成26年4-7月)

平成26年度年次計画工程表

	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
①倫理申請 ②同意取得	関連施設											
③マウス受精卵 による研究	前臨床研究											
④ヒト余剰卵に よる臨床研究					多施設共同臨床研究							
⑤学会発表							発表					発表
⑤論文投稿										論文作成・投稿		
⑥班会議			①			②				③		
⑦PMDA相談						①					②	
⑧機器試作 仕様決定	随時											

受精卵呼吸測定装置を用いた臨床試験に橋渡しするための安全性および有用性に関する研究(流れ図)



(資料 14)

第 12 回 胚細胞呼吸測定装置研究会

(第 6 回 厚生労働省班会議)

日時：平成 26 年 6 月 14 日 (土) 9:00~10:00

場所：福島ビューホテル 2階 摺上

プログラム

進行 東北大学 宇都宮裕貴

① 開会の辞

東北大学 八重樫 伸生

② 試作機器の開発状況

パナソニックヘルスケア社

③ 本研究会 今後の方向性

東北大学 志賀 尚美

1) 対象症例の同意取得状況

2) 今後の各協力施設での倫理申請について

3) 今後の予定について

ヒト余剰卵を用いた臨床研究、学会報告の予定など

④ 各施設における進捗報告

各施設担当者

⑤ 閉会の辞

秋田大学 寺田 幸弘