

別添 1

平成30年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と
情報提供体制の拡充に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 苛原 稔

令和元年（2019）年 5月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究 苛原 稔-----	1
II. 分担研究報告	
1 諸外国における配偶子・胚凍結の現状について 石原 理-----	4
2 配偶子・胚の管理方法の基準などの検討 トレーサビリティに必要な登録項目、環境整備 齊藤英和-----	13
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	16

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
統括研究報告書

配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と
情報提供体制の拡充に関する研究

研究代表者 苛原 稔 徳島大学大学院医歯薬学研究部

（研究要旨）患者、夫婦の社会的変化に対応できる配偶子・胚凍結の管理態勢のあり方と、継続可能なより安全性の高い配偶子・胚凍結管理体制を確立して、より質の高い ART の実践に寄与することを本事業の目的とした。本年度は、日産婦学会 ART 登録 607 施設に対して、配偶子・胚の保存状況のアンケート調査を行った。全国の不妊専門相談センターへの調査の準備を行った。社会文化的背景の異なるヨーロッパ諸国の凍結胚・配偶子の管理体制について、法令制度とともに運営実態を知るため、ドイツ、デンマークにおける胚および配偶子凍結の現況と管理体制の現地調査を行い情報収集した。生殖医療に關与する学会や団体が保有する会告、見解、規則、お知らせなどについて調査した。その結果、ART 登録施設において、相当数の胚および配偶子が毎年凍結保存されていること、日本産科婦人科学会の ART 登録の分析から、毎年 10 万個を超える胚や配偶子が使用されないまま凍結され続けている現状があること、現在適切な管理体制が存在しないこと、海外では管理体制の構築が進んでいること、が明らかになった。以上より、早急な胚や配偶子の管理体制の整備が必要と思われる。

A . 研究目的

晩婚化・晩産化のため体外受精・胚移植やそれに関連する医療技術である生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）を必要とする男女カップルが増加している。2015 年の報告では ART 実施件数が 424,151 件、ART による出産が 49,573 件、全分娩数に占める ART 分娩の割合が 4.9%と、諸外国と比較し高い比率を示すことから、今後の我が国における人口動態や母子保健に及ぼす影響は大きい。ART は体外で配偶子（精子、卵子）を受精・培養し、得られた胚を子宮へ移植することを基本とするが、必要に応じ配偶子、胚を各段階で凍結保存することが可能である。特

に胚凍結保存は、移植後の余剰な胚の凍結や副作用回避のために行う全胚凍結により増加し、ART 全妊娠の 87.5%が凍結融解胚に由来している。また近年、がん治療の副作用対策として精子・卵子の凍結も普及し始め、配偶子・胚の凍結は ART に必要不可欠な技術として全国で実施されている。産婦人科医が卵子・胚の凍結保存を行う場合の配偶子・胚の静的保管状態や実数の把握はこれまでなされていない。また、精子に関する実状を把握することは極めて困難とされてきた。そこで本事業では、関連する学会や団体と協力しつつ、配偶子・胚の保管状態を全国的に調査するとともに、諸外国における実状

を調査するとともに、わが国における配偶子・胚の凍結保管実態の詳細な検討を行い、国内の諸制度を整理し諸外国の制度と比較しつつ、改善が必要な事項を検討する。また、得られた情報を元に配偶子・胚凍結が実施可能な医療機関の情報を整理・公開し、全国の不妊専門相談センターにおける情報提供体制を拡充する資料とする。

本事業の成果により、患者、夫婦の社会的変化に対応できる配偶子・胚凍結の管理態勢のあり方と、継続可能なより安全性の高い配偶子・胚凍結管理体制を確立して、より質の高い ART の実践に寄与することを目的とする。

B . 研究方法

配偶子・胚の保存状況のアンケート調査：2018年度は、日産婦学会 ART 登録 607 施設に対して、配偶子・胚の保存状況のアンケート調査を行う調査した。また、関連学会と協力し、精子保存の実態を調査した。

全国の不妊専門相談センターへの調査の準備を行った。

社会文化的背景の異なるヨーロッパ諸国の凍結胚・配偶子の管理体制について、法令制度とともに運営実態を知るため、ドイツ、デンマークにおける胚および配偶子凍結の現況と管理体制の現地調査を行い情報収集した。

生殖医療に関与する学会や団体が保有する会告、見解、規則、お知らせなどについて調査した。さらに日本産科婦人科学会が、毎年、調査・公表している生殖補助医療のデータより、凍結される胚・配偶子、融解し胚移

植に使用される胚・配偶子の状況について調査した。

なお、調査にあたっては、必要な倫理面での適切な配慮を行った。

C . 研究結果

1) アンケート調査：回答率 311 / 607 施設 (51.2%)、本研究への研究参加同意を得たのは 303 施設 (49.9%) であった。そのうち、胚または配偶子の凍結を実施している施設は 292 施設 (96.4%) であった。結果の概要は、以下の通りである。胚、卵子の年間の凍結数が 500 個以下、破棄数が 50 個以下の施設が大半であったが、3000 を超える施設も数施設あった。精子は 500 本以下が大半であり、破棄数も 50 本以下が大半であった。それらの現在の凍結数については、胚は 1000 個以上、卵子は 50 個以下、精子は 500 本以下が大半であった。胚や配偶子の凍結年数に関しては、初回は 1 年、更新後も 1 年が一般的であった。同意は、初回は夫婦での書面による同意が大多数であったが、更新は妻が電話や郵送での同意が主であった。胚や配偶子の移動を行った経験のある施設が 62% であり、その方法は業者または患者自身が多かった。連絡が取れない場合には、数年して破棄することが多かったが、保存継続する施設も 31% 程度存在し、これからの課題と考えられた。

2) 国の不妊専門相談センターへの調査の準備：次年度の調査を準備した

3) 海外の情報収集：胚保護法などによる法規制にもかかわらず、法解釈により胚凍結や PGT-M が行われるドイツでは、凍結の現

状把握が十分にされないが、新法により精子提供者情報を国が管理することで、出生児の出自を知る権利と提供者の権利保護が実現していた。デンマークでは、第三者の関与を含む様々な治療を実現するために、頻繁な関連法改正が行われ、凍結配偶子と凍結胚の管理が実現していた。

4) 凍結保存配偶子・胚に関する見解を有する学会は日本産科婦人科学会と日本生殖医学会であった。日本産科婦人科学会の検討から、2007年以降年々凍結卵子数・凍結胚数・融解卵胚数は増加した。2016年では、凍結卵子数は1579個、凍結胚数382475個、融解卵胚数243094個となっている。2007年からの各年の凍結卵・胚数の増加数(凍結卵子数+凍結胚数-融解卵胚数)は年々多くなっており、2016年においては、凍結卵子・胚の増加個数は137802個となった。この結果、2007年から2016年末までの間の凍結卵子・胚の増加分は合計892478個となっている。

D. 考察

今回の事業により、ART登録施設において、相当数の胚および配偶子が毎年凍結保存されていること、日本産科婦人科学会のART登録の分析から、毎年10万個を超える胚や配偶子が使用されないまま凍結され続けている現状があることが明らかとなった。すなわち、ARTのため凍結保存された胚や配偶子が使用されないまま蓄積している現状が示された。

一方で、日本には「現在適切な管理体制が存在しないこと、海外では管理体制の構築

が進んでいること、一方、欧州などの国々では適切な管理体制の構築が進んでいることも明らかになった。

以上より、海外の管理体制を検討し、日本において早急な胚や配偶子の管理体制の整える必要があると思われる。

E. 結論

日本においては相当数の胚、卵子、精子が現在凍結保存されていること、それらを総合的に管理する制度はまだ十分でないことが明らかとなり、これから早急に管理制度の確立が必要であると考えられた。そのために、欧州諸国の制度の調査は参考になると考えられた。

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書
諸外国における配偶子・胚凍結の現状について

研究分担者 石原理 埼玉医科大学産科婦人科教授
研究協力者 左勝則 埼玉医科大学産科婦人科講師

（研究要旨）わが国において、今後設立される必要のある公的生殖医療管理機構が、凍結胚や凍結配偶子の管理システムを構築するための参考に資することを目的として、ドイツとデンマークの現況を調査した。胚保護法などによる法規制にもかかわらず、法解釈により胚凍結や PGT-M が行われるドイツでは、凍結の現状把握が十分にされないが、新法により精子提供者情報を国が管理することで、出生児の出自を知る権利と提供者の権利保護が実現した。デンマークでは、第三者の関与を含む様々な治療を実現するために、頻繁な関連法改正が行われ、凍結配偶子と凍結胚の管理が実現している。

A. 研究目的

1978 年のルイズ・ブラウン誕生から 40 年以上が経過し、生殖補助医療(ART)には、その間にさまざまな技術的革新があった。凍結技術については、当初、哺乳動物の胚凍結に用いられていた緩慢凍結法がヒト胚凍結に、そのまま用いられていたが、いわゆるガラス化法による急速凍結法が今日までにほぼ置き換わり、さらに未受精卵子、精子についても、この方法が有用であることが明白となった。

一方、ART の最大の医学的問題点として当初から明らかであった複数胚移植に伴う多胎妊娠は、単胚移植(SET)への移行により激減し、未熟児、低体重出生児の減少と予後改善が得られた。ことにわが国では、2007 年の日本産科婦人科学会会告が、SET を原則としたため、世界でもっとも徹底した SET を原則とする診療が標準化し、現在

では ART による多胎率が 3%程度となった。これを実現した重要な要因が、有効で簡便なガラス化法による胚凍結の普及であったことはいうまでもない。

また、近年の悪性腫瘍治療成績の著しい向上により、多くの男女がんサバイバーが、治療後の妊孕性維持を目的とした配偶子凍結保存を希望すること、そして生殖年齢を延長することを希望する女性に対する社会的卵子凍結保存を提供するために、未受精卵子の凍結保存が広く提供されるようになってきている。

このように、凍結保存は、今日の ART の根幹をなす技術のひとつとして確立したといえる。もちろん、これらの配偶子や胚の凍結には、長期間にわたり安全確実な胚や配偶子保存が行われ、プライバシーなどに十分に配慮した情報管理が行われることが前提である。しかし、わが国の現状では、こ

これらの運用はすべて各クリニックに託された状況にあり、凍結されている胚や配偶子の件数すら十分に把握されていない。そこで、本調査研究は、海外の現状について、法律やガイドラインを調査するだけでなく、現地を訪問調査しその実態を明らかにすることにより、厚生労働省など国あるいは今後設立される必要のある公的生殖医療管理機構が、わが国における凍結胚や凍結配偶子の管理システムを構築するための参考に資することを目的とした。

B 研究方法

研究初年度の対象として、特に最近、法改正やガイドライン改定により、さまざまな変更のあった、ドイツ、デンマークを調査の中心とした。

1) 事前調査および準備

両国の法制度と関連指針などの整備状況について情報を得るために、インターネット上の文書や文献検索などの手法により、両国の法制度と関連指針などの情報を得た。英文情報として入手できる文書は限定されているため、ドイツ語およびデンマーク語による基幹となる文書の一部は、すでに日本語翻訳の存在するものは日本語版を参照し、存在しないものはインターネット上の翻訳ソフトや外注翻訳を行い、英語版と日本語版を使用した。

2) 現地調査スケジュールと訪問先の選択

2019年1月27日出国、同年2月3日帰国のスケジュールで、海外訪問調査を行った。限られた日程で効率よく調査を進めるために、訪問先の選択は綿密な事前調査のもとに決定し、メールにより訪問先と日程調整を行なった。ドイツでは、現在ドイツの生殖医療レジストリー(DIR)の責任者で

ある Andreas Tandler Schneider 医師 (Fertility Center Berlin) 、 ESHRE(European Society of Human Reproduction & Embryology) の EIM(European IVF Monitoring)前責任者である Markus Kupka 教授(Fertility Center Hamburg)および Buserius Law School の法学者である Herman Pander 教授、同校で生殖医療関連法の研究をする大学院生 Maria-Theres Merrem 氏に面会聞き取り調査を行った。

デンマークでは、Danish Council of Ethics の事務局長 Henrik Kjeldgaard Jorgensen 氏、コペンハーゲン市内のプライベート IVF クリニック Vitanova の Chief Embryologist である Fiekke Lemmen 氏、別のプライベート IVF クリニック Trianglen の Karre Rygaard 医師、ESHRE 元理事長コペンハーゲン大学の Anders Nyboe-Andersen 教授に、面会聞き取り調査を行った。また、コペンハーゲンの対岸スウェーデンマルメにある Malmo University Hospital の Aleksander Giwercman 教授および Chief Embryologist である Ingela Lilqvist 氏に面会聞き取り調査を行った。

3) 倫理面への配慮

海外訪問調査における面会聞き取り調査においては、訪問の目的と内容を事前に通知し、承諾を得られた対象者に対して、インタビューを施行した。面会に際しては、特に患者個人情報の保護について万全の注意を払い、本報告書においても、該当の記載はない。

したがって、以下の研究結果は、これまでになされた各種論文、報告、発表についての調査に加え、2019年1月現在入手可能な

情報と各インフォーマントからの聞き取り内容によりアップデートを加えたものである。

C 研究結果

ドイツ

ドイツ連邦共和国は、16の連邦州からなり、人口は約8000万人である。生殖医療は全国134施設(2016年の登録施設数)のクリニックで行われ、その対象は原則として法律婚カップルだが、安定したパートナーシップの存在する異性カップルも対象となる。同性カップルおよび単身者は対象とならない。

ドイツでは1990年に制定された厳格な胚保護法により、生殖補助医療目的以外でのヒト受精胚の作成・利用は禁止されており、治療は原則として夫婦に限定される。したがって、卵子提供、また提供を目的とした胚作成は禁止されているが、夫婦間において作成された胚の第三者への提供や精子提供は禁止されていない。胚保護法が前核の融合以降を胚と定義するため、胚凍結は法律上、前核期(2PN)までに限定されるとされていたが、現在、法律の解釈により、実際には受精後5-6日目の胚盤胞まで培養継続し凍結が行われる。一方、着床前診断(PGT-M)の施行は、胚保護法で禁止されるという解釈があったが、こちらも現在は施行されている。2010年の裁判例(三重野雄太郎:着床前診断と胚保護法 早法87(4):155-163, 2012に詳しい)によりPGT-Mを施行したベルリンの医師が無罪となったことがきっかけとなり、2011年の法一部改正後はドイツ国内で行われるようになった。ただし、いわゆる着床前スクリーニング(PGT-A)は行われない。いうま

でもなく、PGT-Mには胚盤胞凍結が必要不可欠である。

ただしドイツは連邦国家であるため、州によりARTの状況が異なり、すべての地域で一律に同一の治療が行われるわけではない。一般的に南部は保守的な傾向であるという。また、州医師会ガイドラインがないミュンヘン、ベルリンなどでは、医師の裁量がより広く認められているといえる。ARTの進歩により胚保護法が現実と大きく乖離したために、その抜本的改正の必要性が広く共有されているが、実現には悲観的な意見が大勢をしめた。

今回ドイツ調査を行った直接的動機のひとつである2017年の新法(非配偶者間で精子を使用した場合における血統を知る権利の規律のための法律:以下新法)の基本的目的は、提供精子により出生した児が出自を知ることができる法律である。しかし、もう一つ重要なことは、この法律により、国が新たにドイツ医療文書及び情報研究所(der Deutsche Institute für Medizinische Dokumentation und Information:以下DMD)に精子提供者登録システムを設置したことである。すなわち、精子提供者の情報などについて、国が集中管理し、責任を持つことにしたといえる。

1)凍結の是非

ドイツでは、胚保護法の規制により胚に達していないとも解釈可能な2PNまでの段階のみ凍結可能と考えられていた。しかし、2018年現在、胚凍結に関しては、卵子を採取した周期に移植することができないという法律の解釈により、分割胚や胚盤胞の凍結が行われる。胚保護法の改正が行われたわけではない。配偶子凍結については、

これを規制する法律はない。

2) 凍結の対象

胚凍結の対象は、卵巣過剰刺激症候群の防止など医学的理由がある場合に限り、と考えられてきたが、現在は、単胚移植など移植胚数の削減にともない生じる当時は移植しない胚（いわゆる余剰胚）についての凍結も行われる。ただし、施設により平均移植胚数が異なり、分割胚移植を標準とする施設もあるため、ドイツ全体の平均移植胚数は2016年で1.9個である。PGT-Mを行う周期についても胚凍結を行う。

癌患者などで妊孕能温存のための未受精卵子凍結、精子凍結が各クリニックで行われ、Fertiprotectというレジストリーがある。未受精卵子の社会的凍結は行われているが、まだ数は少なくレジストリーもない。いずれの場合も、国の関与や法律やガイドラインによる規制はない。

提供精子による人工授精に用いるための精子は、従来、各クリニックにおける提供者確保とデンマークからの凍結精子の輸入が主な入手法だった。しかし、新法の施行により、出自を知ることのできる精子を国内で確保するために、国内の精子バンク整備が必要となり、コペンハーゲンのEuropean Sperm Bankと提携して、ドイツ国内に精子バンクを設立する方向という。

3) 凍結期間

凍結胚の保管期間は10年である。凍結卵子については、凍結期間の制限はない。凍結胚の第三者への提供が胚保護法で禁止されているため、本人が使わない場合、破棄する必要がある。

4) 凍結配偶子・凍結胚の管理システム

従来、各クリニックにおいて凍結胚、凍

結配偶子に関する情報は管理され、その期間は、一般的な医療記録保存期間と同じ30年である。しかし、新法の施行により、提供精子を使用して妊娠し分娩に至った場合に限り（中絶や死産の報告義務はない）、提供者情報や治療情報などをDMDに報告する義務が生じ、DMDにおいて110年間情報保管が行われることになった。2018年の新法施行により、提供精子により生まれた子供の権利が確保されたと同時に、精子提供者には生まれた子供に対するいかなる権利も義務もないことが、法的に明確になった。

デンマーク

デンマークは立憲君主国で、その人口は約570万人である。ARTは全国24施設のクリニックで行われ、人口あたりのクリニック数と施行周期数で見ると、世界でもっともARTが普及している国のひとつといえる。その対象は法律婚カップルに限らず、安定したパートナーシップの存在する異性カップルや同性カップル、独身女性も対象となる。また、生殖医療に対するリベラルな規制とアクセスが良いことから、外国からの渡航治療が広く受け入れられている国である。特に2015年の法改正（Vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion 2015.10.29）で、治療における多様な選択を可能とする法改正が行われ、たとえば第三者配偶子を使用する治療では、匿名あるいは非匿名の配偶子を選択することが可能である。一方、胚提供と商業的代理懐胎は禁止されている。ただし、2018年の法改正により、卵子と精子双方の提供を受けて妊娠すること（Double donation）が認められた。すなわち

自らの卵子の使用が困難となった独身女性やレスビアンカップルがART治療を受けることが可能となった。提供精子の運用に関しては、国内にある精子バンクがドナーリクルートから、感染症などドナーの健康状態のチェック、提供者情報と治療結果データを保存することまで、管理業務が義務づけられている。

1) 凍結の是非

デンマークでは、胚や配偶子の凍結の是非について、独自の法律やガイドラインによる制限や規制はない。ただし、EU Tissue and Cells Directive に準拠する必要がある。

2) 凍結の対象

胚、配偶子、卵巣組織、精巣組織の凍結が行われる。

3) 凍結期間

受精胚の凍結期間は5年間あるいは46歳に到達する前日までとされる。

未受精卵子の凍結は5年間であるため、社会的凍結はあまり積極的に行われなない。しかし癌などの疾患治療の場合は、46歳未満の範囲で5年まで再度延長が可能である。卵巣組織には期間制限はないが、いずれにしても女性の年齢が45歳を超えたときに、凍結してある卵子や胚、卵巣組織をすべて廃棄する必要がある。

一方、精子や精巣組織の凍結期間については、特に制限はない。夫やパートナーの死亡時に凍結保存してある精子の廃棄を求めていた規定は、2015年の法改正により削除された。すなわち死後生殖が一定条件下で可能となった。

4) 凍結配偶子・凍結胚の管理システム

原則として、各クリニックにおける管理であるが、1年に一度、凍結されている胚の

数などを国に報告する義務がある。EU指令により、すべての医療記録は30年間保存する義務があるが、情報をまとめる中央組織はない。一方、民間クリニックが、何らかの理由で閉鎖に追い込まれるケースを想定し、他のクリニックと情報データベースを共有する契約を結んでいる。提供精子については、精子バンクにも提供者と出生児について同一情報の記録が存在する。いずれの情報管理についても政府は直接関与していないが、クリニックや精子バンクには、国への報告義務がある。

D 考察

本年の調査研究では、ARTについてヨーロッパ諸国の中で、もっとも制限的、規制的な管理が行われていると考えられているドイツと、もっとも非制限的で自由度の高い管理が行われているとされるデンマークを対象とした。ここでは、いくつかのポイントに焦点を絞って考察する。

1) 胚・配偶子凍結の規制

ドイツでは、1990年の胚保護法の厳格な規制により、ARTにおける標準的技術のひとつである胚凍結を施行できない状況があった。そのために前核期胚(2PN)凍結という、グレーな段階での凍結がおこなわれた。しかし、法律におけるヒト胚の定義上の問題に加え、技術的な進歩、周辺諸国への渡航治療の増加などを背景に、国内における医学的に合理性のあるPGT-M治療提供を可能にする判決などをきっかけとして、抜本的な法改正はなされないままに、胚盤胞までの胚凍結が日常的に施行されるようになった。法改正がないまま、この日常診療上の変化がおきたことについて、体外受精クリニックの現場の声は、大勢として法律

の解釈 (Interpretation) が変更されたという理解であった。

一方、デンマークを含む多くの国においては、もとより胚凍結について、制限的な法規制は存在せず、むしろ次項の凍結期間やパートナーの死亡時の取り扱いなど、凍結保存を前提として、その結果として新たに生ずる問題点が課題となってきたといえる。

配偶子の凍結については、キリスト教国においても、特別の地位を与えることはないため、凍結保存の是非について問題化することはなく、むしろ血液や細胞組織と同様に、EU Tissue and Cells Directives に対応する必要性が議論される。

わが国においても、胚や配偶子の凍結の是非そのものについては、過去にとりわけ大きな議論となったことはないと筆者らは了解している。

2) 胚・配偶子凍結の期間

配偶子や胚凍結については、法規制やガイドライン規制のあるほとんどの国で、期間制限が行われている。また、不妊治療の一環としてという考え方から、凍結された配偶子や胚を使用するにあたり、使用者について一定の年齢制限のある国が多い。

ドイツにおいては、胚保護法によりさまざまな規制が行われているが、凍結期間は10年と定められている。一方、凍結期間が5年であるデンマークでは、この期間を超える凍結を要する場合もしばしばあると考えられる配偶子凍結や卵巣組織凍結との関連で、凍結期間の延長を求める動きがあると聞いた。

わが国では、日本産科婦人科学会の会告においても、今日まで、凍結期間について

は明確な上限設定がされていない。そのため、各クリニックまた凍結の利用者も、凍結を中止するための明確なきっかけがないため、長期保存となる傾向がある。わが国においても、凍結件数の把握と同時に、今後は一定の凍結期間を示す必要性が示唆される。

3) 胚・配偶子凍結の管理機関

英国の HFEA (Human Fertilisation & Embryology Authority) に相当する生殖医療を総合的に管理する公的機関は、今回の調査対象となった両国には現在のところ存在しない。しかし、今回の調査における主な目的であった凍結配偶子と凍結胚の管理については、この両国に大きな相違点があり、その理由は、基本的にドイツでは胚凍結ができないことを基準とした管理であり、デンマークでは、提供精子を用いるなど第三者の関わる生殖医療を基準とした管理であるところに起因すると思われる。

ドイツでは、胚保護法の抜本改正をせずに、その解釈変更により、現場で胚凍結が広く行われるようになったことは、凍結胚管理の公的制度が整備されていないことにつながっている。一方、精子提供における子の出自を知る権利と提供者の権利を明確にしたことにより、精子提供に関連する情報管理について、大きな進歩があったものの、全体として新たな変化についての対応が十分できていない状況が見て取れた。一方、デンマークでは、独身者や同性カップルを含む多様な治療を求める人々に対して、提供できるさまざまな治療を確保するために、各クリニックと精子バンクなどに法的な義務を課すことで管理をしていることが感じられた。ただ、このような管理方針を

選択した場合、時代の変化や技術の進歩に対応するためには、法改正を頻繁に繰り返し続けなければならないことが明白であり、実際に頻繁な改正が実行されている。

E. 結論

配偶子および胚凍結について、わが国においても、管理体制を整備することは喫緊の課題である。第三者提供を考慮に入れた場合、わが国の人口や ART 周期数などの規模を考慮すると、選択できる可能性のあるシステムは限定される。まず、出生した子の権利と提供者保護を特例法などにより法的に規定することが第一である。また、ドイツのような提供者個人情報を含む公的レジストリーを整備すること、生殖医療に関連する全般を専門に担当する管理機構を設立すること、さらにわが国における立法状況を考慮すると、頻繁な法改正をなるべく避けるために、必要な基本法と指針から成り立つ法体系を整備することが適切であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Jwa SC, Jwa J, Kuwahara A, Irahara M, Ishihara O, Saito H. Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 (In Press).

Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H. Neonatal outcomes following different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer. *Sci Rep*. 2019 Feb 28;9(1):3076. doi:

10.1038/s41598-019-38724-2.

Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1067-1080. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.039.

Kimura M, Kajihara T, Mizuno Y, Sato T, Ishihara O: Loss of high-mobility group N5 contributes to the promotion of human endometrial stromal cell decidualization. *Reprod Med Biol*. 2018 Aug 16;17(4):493-499. doi: 10.1002/rmb2.12226. eCollection 2018 Oct.

Bothun AM, Gao Y, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Karger B, Tilly JL, Woods DC: Quantitative proteomic profiling of the human ovary from early to mid-gestation reveals protein expression dynamics of oogenesis and folliculogenesis. *Stem Cells Dev*. 2018 Jun 1;27(11):723-735. doi: 10.1089/scd.2018.0002. Epub 2018 May 29. Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Ishikawa T, Kugu K, Sawa R, Banno K, Irahara M, Saito H: Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2016 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2018;1-10, wileyonlinelibrary.com/journal/rmb DOI: 10.1002/rmb2.12252.

木村真智子、石原理 女性不妊の原因
Modern Physician 38(7):719-721, 2018

- 石原理 生殖補助医療の潮流 日本産科婦人科学会雑誌 70(9):1807-10, 2018
- Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Ishihara O: The impact of legislation and socioeconomic factors in the access to and global practice of assisted reproduction. Textbook of Assisted Reproductive Technologies 5th Edition volume 2, p908-918, CRC Press 2018
- 左勝則、梶原健、石原理 卵巣過剰刺激症候群 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.3 「内分泌症候群(第3版) -その他の内分泌疾患を含めて-」 p233-8 日本臨牀社 2019
- 石原理 不妊症—挙児希望患者の取り扱い 今日の治療指針 2018(福井次矢ら監修)(分担執筆) p 1287-8 医学書院 2018
- 石原理 生殖補助医療 医事法辞典(甲斐克則編集代表)(分担執筆) p331-2 信山社 2018
- 学会発表等
- Adamson GD, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Ishihara O, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G: ICMART Preliminary World Report 2014. ESHRE 34th Annual Meeting. Barcelona 2018.7.3
- Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H: Ovarian Stimulation Using Clomiphene Citrate and Adverse Perinatal Outcomes in Pregnancies Following Fresh Single-Embryo Transfers. ASRM 2018 Scientific Congress & Expo. Denver 2018.10.6-10.
- Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H: Impact of ovarian stimulation protocols on perinatal outcomes in fresh single-embryo transfers: Analysis of 36,469 singleton deliveries in Japanese Assisted Reproductive Technology Registry between 2007 and 2013. 第70回日本産科婦人科学会学術講演会. 2018. 5.10-13
- 石原理 生殖補助医療と倫理 第17回日本卵子学会生殖補助医療は医培養士講習会(東京) 2018.4.21
- 石原理 生殖補助医療の潮流 第70回日本産科婦人科学会学術講演会(仙台) 2018.4.13
- 石原理 生殖医療のポリテイクスー法・倫理・ガイドライン—第13回広島生殖医療研究会(広島) 2018.6.9
- 石原理 生殖医療の過去・現在・未来 第60回ホルモンと生殖医学研究会(浦和) 2018.7.21
- 石原理 生殖医療の最新情報とくに不妊症と習慣流産について 厚生労働省不妊・不育相談支援研修会(福岡) 2018.8.10
- 石原理 生殖医療の最新情報とくに不妊症と習慣流産について 厚生労働省不妊・不育相談支援研修会(東京) 2018.8.14
- 石原理 家族形成のための生殖医療 日本学術会議人口縮小社会における問題解決のための検討委員会(東京) 2018.10.30
- 石原理 英国 Human Fertilisation and Embryology Authority について

内閣府ゲノム編集タスクフォース

2018.11.19

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他 該当なし

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

配偶子・胚の管理方法の基準などの検討
トレーサビリティに必要な登録項目環境整備
研究分担者 齊藤英和

国立研究開発法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター

研究要旨

晩婚化・晩産化のため体外受精・胚移植などの生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）実施件数が増加している。しかし、配偶子・胚の保管状態や実数の把握はこれまでなされていないため、本年度は、本邦における配偶子・胚の保管状態を日本産科婦人科学会の生殖補助医療登録データを用いて検討した。

その結果、日本産科婦人科学会の生殖補助医療登録上は凍結保存配偶子・卵子数は 2007 年以降 2016 年までに、892478 個増加しているが、その後状態の追跡は不確実であり、日本産科婦人科学会、日本生殖医学会との協力のもと、これら配偶子・胚の状態の追跡システム構築を検討する必要があることが判明した。

A．研究目的

晩婚化・晩産化のため体外受精・胚移植やそれに関連する医療技術である生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）を必要とする男女カップルが増加している。2015 年の報告では ART 実施件数が 424,151 件、ART による出産が 49,573 件、全分娩数に占める ART 分娩の割合が 4.9%と、諸外国と比較し高い比率を示すことから、今後の我が国における人口動態や母子保健に及ぼす影響は大きい。ART は体外で配偶子（精子、卵子）を受精・培養し、得られた胚を子宮へ移植することを基本とするが、必要に応じ配偶子、胚を各段階で凍結保存することが可能である。特に胚凍結保存は、移植後の余剰な胚の凍結や副作用回避のために行う全胚凍結により増加し、ART 全妊娠の 87.5%が凍結融解胚に由来している。また近年、がん治療の副作用対策

として精子・卵子の凍結も普及し始め、配偶子・胚の凍結は ART に必要不可欠な技術として全国で実施されている。産婦人科医が卵子・胚の凍結保存を行う場合は施設登録と、配偶子や胚の操作時に症例毎の登録が必須であり、その全てを把握することが可能であるが、配偶子・胚の保管状態や実数の把握はこれまでなされていない。

そこで本年度は、関連する学会や団体と協力しつつ、配偶子・胚の保管状態を日本産科婦人科学会、生殖補助医療登録データをもとに解析する。

B．研究方法

1. 生殖医療に関与する学会や団体が保有する会告、見解、規則、お知らせなどについて、調査する。

2. さらに日本産科婦人科学会が、毎年、調査・公表している生殖補助医療のデータ

より、凍結される胚・配偶子、融解し胚移植に使用される胚・配偶子の状況について調査する。

C. 研究結果

1. 下記の 5 つの学会・団体を調査した。

a. 日本産科婦人科学会：「日本産科婦人科学会 倫理に関する見解」中に「生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解」「ヒト胚および卵子の凍結保存と移植に関する見解」「医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）および卵巣組織の凍結・保存に関する見解」「精子の凍結保存に関する見解」等を作成している。

b. 日本生殖医学会：「未受精卵子および卵巣組織の凍結・保存に関する指針（平成 30 年改訂）」「精子の凍結保存に関する見解」を作成している。

c. 日本泌尿器科学学会：特になし。

d. 日本生殖補助医療標準化機構：特になし。

2. 日本産科婦人科学会の生殖補助医療に関する倫理委員会 登録・調査小委員会報告は、2007 年の治療よりインターネットを介した治療個票登録を開始した。2006 年以前の状況は不明であるが、2007 年以降年々凍結卵子数・凍結胚数・融解卵胚数は増加した。2016 年では、凍結卵子数は 1579 個、凍結胚数 382475 個、融解卵胚数 243094 個となっている（図 1）。2007 年からの各年の凍結卵・胚数の増加数（凍結卵子数 + 凍結胚数 - 融解卵胚数）は年々多くなっており、2016 年の治療においては、凍結卵子・胚の増加個数は 137802 個となった（図 2）。この結果、2007 年から 2016 年末までの間の

凍結卵子・胚の増加数は合計 892478 個となっている。

D. 考察

凍結保存配偶子・胚に関する見解を有する学会は日本産科婦人科学会と日本生殖医学会であった。今後両学会とも連携して、凍結保存配偶子・胚の管理システム構築を行う必要がある。日本産科婦人科学会の生殖補助医療の個票登録は 2007 年以降であるため、2006 年以前、すでに凍結保存されている卵子・胚の数は不明であるが、2007 年以降 2016 年までに、さらに凍結保存卵子・胚 892478 個が増加した。ただ、これは、各治療施設が、これら配偶子・胚を研究利用・破棄していないことを前提とした数値である。凍結保存された後の卵子・胚の状態を把握できるシステムは存在していない。

また凍結保存精子に関しては、日本産科婦人科学会でも把していない。

よって、これら配偶子・胚の現在の状態を把握するには、別システムが必要となる。

E. 結論

毎年、日本産科婦人科学会の生殖補助医療登録上は凍結保存配偶子・胚数は増加しているが、その後の状態の追跡は不確実であり、この状態を把握するには、日本産科婦人科学会、日本生殖医学会との協力のもと、これら配偶子・胚の状態の追跡システム構築を検討する必要がある。

G. 研究発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

図 1

凍結・融解の胚・卵の数

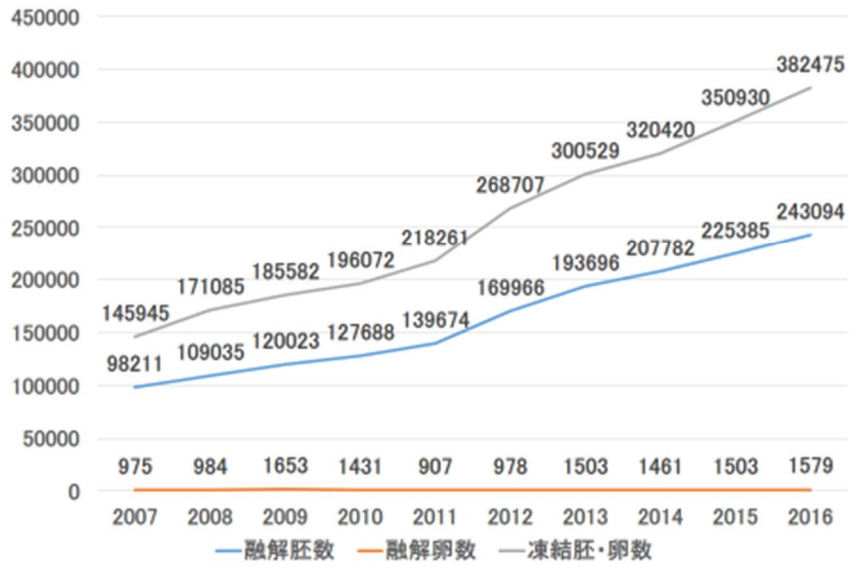
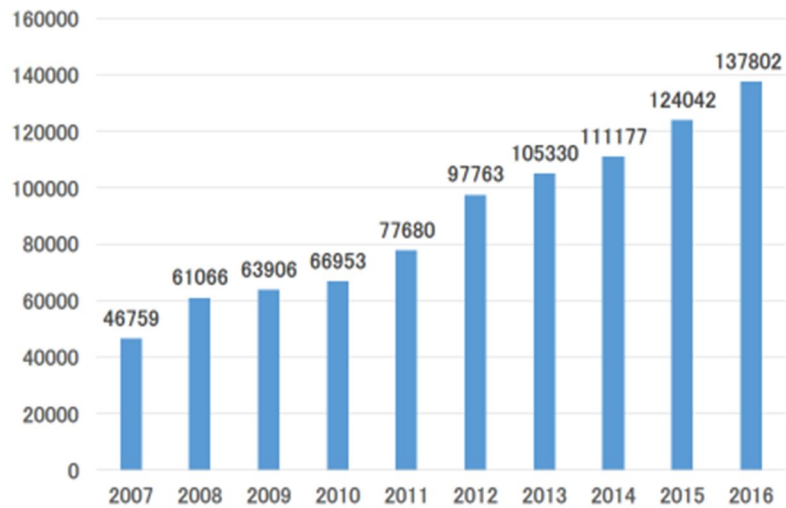


図 2

凍結—融解差(凍結増加分)



別添5

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍 なし

雑誌 なし

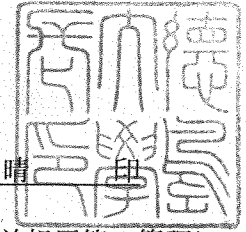
平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
- 2. 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯薬学研究部・教授
 （氏名・フリガナ） 苛原 稔・イラハラ ミノル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
 (国立保健医療科学院長)

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 

次の職員の平成 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤事業 (健やか次世代育成総合研究事業)
- 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 石原 理 (イシハラ オサム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 4 月 1 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)
2. 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 周産期・母性診療センター ・ 副周産期・母性診療センター長
(氏名・フリガナ) 齊藤 英和 ・ サイトウ ヒデカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。