

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

生殖医療ガイドラインの適切な運用に関する研究

研究分担者 山田 満稔 慶應義塾大学・医学部・専任講師

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療の保険適用という政府の方針となり、その制度設計のためには、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。この背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当て、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として本研究を行った。日本生殖医学会と連携して生殖医療ガイドライン作成を進め、生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons医療、心理的サポート・カウンセリング、男性不妊の検査・治療などの40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、各CQについて、アンサー、解説、診療実態、医薬品の使用例の記載を行い、生殖医療ガイドラインを作成し、関連学会および評価委員会などによる外部評価を行い広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。生殖補助医療分野のガイドライン作成を担当した。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内でのエビデンス蓄積を進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療の新しい保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発展してきたこと、不妊患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。

このような社会背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当て、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療GLの作成・刊行すること、刊行した生殖医療GLについて改訂に向けた案を検討することを目的として本研究を行った。生殖医療GL作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで本研究を行った。令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。

B. 研究方法

日本生殖医学会と連携して生殖医療GL作成委員会を設置し、40のクリニカルクエスション（CQ）を設定し、CQに対して文献・情報を収集しアンサー（A）を作成し、生殖医療GLの原案を作成した。CQには生

殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons医療、心理的サポート・カウンセリング、男性不妊の検査・治療などを設定した。原案に対するパブリックコメント募集、外部評価委員で構成される生殖医療GL評価委員会での評価、日本産科婦人科学会や日本泌尿器科学会等の関連学会から意見収集した。これらの意見を基にGLを修正し生殖医療GLを完成させ発刊した生殖医療GLに記載の医薬品について、医薬品の保険適用に向けて必要な情報収集を行った。生殖補助医療分野のガイドライン作成を担当した。

C. 研究結果

生殖補助医療に関するエビデンスと国内の診療実態に基づいた生殖医療GLを作成し、令和3年11月に発刊した。産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020と重複しないよう一般不妊領域に関する記載は対象外とし、令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」で調査された検査・治療等について着目してCQを設定した。具体的には、生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons医療、心理的サポート・カウンセリング、男性不妊の検査・治療の40のCQを設定した。それぞれのCQについて、システムティックレビューを行い、現在のエビデンスをまとめた。コクラン共同計画システムティックレビューおよび海外関連学会ガイドライン（ESHRE、ASRM、NICEなど）を参考にしうえて、先行文献をくまなく調査した。文献にはエビデンスレベル、Aには推奨レベルを記載した。エビデンスレベ

ル（文献）は、I：よく検討されたRCT成績、II：症例対象研究成績、あるいは繰り返して観察されている事象、III：I、II以外、多くは観察記録や臨床的印象、または権威者の意見、とした。推奨レベルは、A：（実施すること等を）強く勧める、B：（実施すること等が）勧められる、C：（実施すること等が）考慮される、とし、検査・治療の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案して作成した。解説には、エビデンスの詳細、実態、医薬品の使用例についての記載を行った。

生殖医療GLは、各種の外部評価を行い、コンセンサスを獲得して刊行された。具体的には、日本受精着床学会、日本卵子学会、日本アンドロロジー学会、日本生殖補助医療標準化機関（JISART）の意見募集、日本生殖医学会会員に向けて配信し意見公募、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会、日本泌尿器科学会、生殖医療GL評価委員会での査読・評価、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会の後援、の過程を経て完成した。

生殖医療GLに記載の医薬品については、医薬品の保険適用に向けて日本生殖医学会から未承認薬・適応外薬の要望書を提出する必要がある。研究班は日本生殖医学会・厚生労働省・PMDA・製薬企業と連携を図り、研究班としての対応を検討した。要望書作成のために文献検索や現状調査などの情報収集し、要望書に必要な情報を取りまとめる必要があるため、生殖医療GL記載の医薬品について、要望書に必要な情報収集を行った。調査結果は研究班から日本生殖医学会へ情報提供した。結果として、日本生殖医学会からの未承認薬・適応外薬の要望書の提出に貢献することができた。

D. 考察

生殖医療実施に当たり適切な指標となるような水準を目標として、国内初の生殖医療GLが作成され、刊行された。これにより、エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。令和4年度から開始された生殖補助医療を含む不妊症診療に関する新しい保険制度の設計には、生殖医療GLが広く引用された。

一方、現時点で十分なエビデンスがないものについて推奨レベルが低い等、生殖医療GLには議論の余地がまだ多く、GLの改定に向けて、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内でのエビデンス蓄積を進める必要があると考えられた。

E. 結論

本研究により、国内初の生殖医療GLが作成・刊行された。令和4年度開始の不妊症の新しい保険制度は生殖医療GLが大いに引用されて設計された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会編. 一般社団法人日本生殖医学会. 東京. 1-150, 2021年11月1日.
- 2) 山田満稔、西村綾乃、吉野修、湯村寧、辻村晃、大須賀穰. 【COVID-19に対する産婦人科医療の対策】生殖医療におけるCOVID-19への日本生殖医学会の対応. 産婦人科の実際. 70巻2号, 151-157, 2021.
- 3) 山田満稔. 高齢不妊治療患者に対する治療戦略：卵子の加齢と救済法に関する基礎的知見. 日本産科婦人科学会雑誌. 73巻11号, 1580-1585, 2021.
- 4) 高畑海音子、佐藤卓、末岡浩、水口雄貴、上條慎太郎、山田満稔、浜谷敏生、田中守、青木大輔. 副腎皮質過形成とAZFcの部分欠失を合併した男性不妊症に対して精巣内精子採取術を実施し妊娠に至った1例. 東京産科婦人科学会誌. 70巻2号, 210-215, 2021.
- 5) Morohoshi K, Yamazaki T, Kito K, Sato B, Kang W, Hibino T, Yoshida M, Yoshida K, Iwamoto T, Yamada M, Miyado K, Kawano N. Identification of an antibacterial polypeptide in mouse seminal vesicle secretions. J Reprod Immunol. 148, 103436, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特記事項なし