

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）
 総合研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究
 研究代表者 大須賀 穰 東京大学・医学部附属病院・教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療を保険適用とする政府の方針が定められ、その制度設計のために、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。本研究では、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当てて、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・刊行を目的として開始された。令和3年度には、日本生殖医学会との連携のもと、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、アンサー・解説・診療実態・医薬品の使用例の記載等を行い、関連学会および評価委員会などによる外部評価を受け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。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。本ガイドラインの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。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・研究者が協力して問題点の情報収集や、国内でのエビデンス蓄積を進める必要があった。本研究班では、令和4年度に、生殖医療GLの改良に向けた情報収集を行うとともに、GL改訂においてクリニカルクエスションへ新たに追加する候補事項のエビデンス調査を行うことを目標とし遂行した。

研究分担者

久慈 直昭	東京医科大学・医学部・教授
辻村 晃	順天堂大学・医学部附属浦安病院・教授
岩瀬 明	群馬大学・医学部附属病院・教授
廣田 泰	東京大学・医学部附属病院・准教授
山田 満稔	慶應義塾大学・医学部・専任講師
原田美由紀	東京大学・医学部附属病院・准教授
平田 哲也	東京大学・医学部附属病院・届出研究員

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が開始された。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班研究を行った。

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。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。本GLの推奨度等は保険制度設計においての一つの根拠・参考とされ、令和4年4月に不妊症診療の保険適応化がスタートした。

令和4年度の研究では、生殖医療GLが実臨床において用いられる中で、どんな課題や問題点が生じているか情報収集を行うとともに、生殖医療GLに新たに加えるべきクリニカルクエスション（CQ）の候補事項の抽出とエビデンス調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 生殖医療ガイドラインの作成・刊行、医薬品の保険適用に向けた情報収集（令和3年度）

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。

2) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出 (令和4年度)

日本生殖医学会学会員で構成される生殖医療GL作成委員会の委員に対して「生殖医療ガイドライン改訂に向けたアンケート調査」を行い、生殖医療GLにおける課題や問題点の情報収集をした。

調査対象者：本研究班の研究分担者6名および日本生殖医学会から推薦された生殖医療ガイドライン初版の作成委員37名、計43名（すべて生殖医療専門医）

調査回答期間：令和4年5月18日～6月15日

アンケートは下記の4部から構成された。

(1) GL作成の担当となったCQに対する評価

- ・CQの設定が適切であったか
- ・十分なエビデンスがあったか
- ・臨床の実態調査において情報が十分にあったか

(2) 担当したCQ以外への評価（任意で選択した2つ以上のCQに対して回答）

- ・CQの設定が適切であったか
- ・十分なエビデンスがあると評価できるか
- ・臨床の実態が反映されたものであるか

(3) 新たに追加すべきCQの候補項目についての提案・意見（自由記載）

(4) GLに対する意見・提案等（自由記載）

以上の項目につき情報収集・解析する。

解析結果を生殖医学会GL作成委員会と共有し次期改訂のための提言とした。

3) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査 (令和4年度)

アンケートで得られた情報や厚生労働省母子保健課より受けた指摘に基づき、次回GL改訂において臨床的課題クエスチョンへ新たに追加する候補項目の設定とエビデンス調査を行なった。

C. 研究結果

1) 生殖医療ガイドラインの作成・刊行、医薬品の保険適用に向けた情報収集 (令和3年度)

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（資料1）。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（資料1）、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、コンセンサスを得て刊行された。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、日本生殖医学会学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秘委員会、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（資料2）。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。

2) 生殖医療ガイドライン改訂に向けた課題抽出 (令和4年度)

日本生殖医学会学会員 生殖医療GL作成委員会より、41名の委員から回答を得ることができた。

各CQに対する、主観的・客観的な評価を得ることができた。

自身が担当したCQに対する評価では、著者が設定されたCQが適切であったかとの質問に対し、89%（34/38名）が適切であったと評価している。その一方で、CQのために収集したエビデンスが十分であったと評価したのは、45%（17/38名）であり、また、臨床の実態についての情報収集に関しても、情報が十分にあったと評価した委員は55%（21/38名）にとどまった。

客観的の評価に関しては、回答者数が限られる支CQも多令和4年度に行われたGL改訂に向けての情報収集にお
く、それぞれに評価は異なるものの、CQの設定は適切であれば、生殖医療ガイドラインのCQ設定は概ね適切であ
ると評価されるものが多いに対して、エビデンスが不るとの評価がなされ、また今後、新規項目の追加や構成
足しているとする回答や、臨床の実態が反映できていないの変更を行うことで更なる改善が期待された。ただし、
い点があるとするものも一部に認められた。

現時点でエビデンスや情報が十分でない項目も含まれ、
また、CQの再構成の提案（統合、入れ替え、題名の変更）今後改訂に向け継続的に情報収集を行うほか、生殖医療
や、今回CQとして扱った項目の中で、標準治療として位に関わる医療者・研究者が協力して国内での調査・研究
置付けられるものや今後も新たなエビデンスが出てくがなされるべき課題も明らかとなった。

ることではないと予想されるCQをバックグラウンドクエス

ション (BQ) へと振り分けることや、エビデンスが不足 E. 結論

するものの今後 重要な課題とされることが予測される本研究により、国内初の生殖医療GLが作成・刊行された。
項目をフューチャーリサーチクエスション (FQ) として 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
扱う、といった構成に関する提案もあった。 が大いに引用されて設計された。

また、癌生殖医療や男性不妊など、他学会や各種ガイドさらには、生殖医療GL改訂に向け課題・問題抽出がなされ
ラインとの調整を行うべき項目も抽出された。 された。また新規CQの設定の提案と、各項目のエビデンス

(資料3、「生殖医療ガイドライン改訂に向けた調査調査が行われた。調査結果をもとに日本生殖医学会がCQ
報告書」を参照。) として追加が適切か判断し、採用されればガイドライン
改訂版に反映されることとなる。

3) 新規CQ候補項目の設定とエビデンス調査 (令和4年 度)

さらに、新たに追加すべきCQの候補項目として、下記
の10項目を設定しエビデンス調査を行なった。

・厚生労働省から提案を受けた課題 (5項目)

①生殖補助医療での年齢別妊娠・出産率、流産率、累積
妊娠率・分娩率

②人工授精時の男性の感染症検査 (HBV/HCV等) の必要
性、検査項目

③「高濃度ヒアルロン酸含有培養液」の高濃度の線引き

④同一胚に対する凍結・融解を複数回施行の場合の胚移
植成績

⑤卵子・胚培養の温度、湿度等の培養環境に関するエビ
デンス

・アンケートより抽出されたCQ追加候補 (5項目)

①Freeze-all

②ART児の長期予後

③不妊症における子宮鏡検査・手術の位置付け

④ランダムスタート・Duostim

⑤併存症の取り扱い (筋腫・内膜症、肥満・高血圧など)

(資料4、「次期ガイドライン改訂 クリニカルクエ
スション追加候補のエビデンス調査報告書」を参照。)

D. 考察

令和4年度には、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の改訂に向けて、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Yamada M](#), [Ishikawa T](#), [Iwasa T](#), [Oishi H](#), [Osuka S](#), [Oka K](#), [Ono S](#), [Ono M](#), [Orisaka M](#), [Kanasaki H](#), [Kawano Y](#), [Kawamura K](#), [Kishi H](#), [Kimura F](#), [Kuroda S](#), [Kuwahara A](#), [Kobayashi H](#), [Komiya A](#), [Saito H](#), [Sato K](#), [Sato S](#), [Shiraishi K](#), [Shirasawa H](#), [Suzuki T](#), [Takai Y](#), [Takaie S](#), [Takahashi T](#), [Takiuchi T](#), [Tachibana M](#), [Tamura I](#), [Tamura H](#), [Jwa SC](#), [Baba T](#), [Harada M](#), [Hirata T](#), [Fukui A](#), [Fukuda Y](#), [Fukuhara S](#), [Maruyama T](#), [Yumura Y](#), [Yoshino O](#), [Hirota Y](#), [Tsujiyama A](#), [Kuji N](#), [Osuga Y](#). Guidelines for Reproductive Medicine in Japan. *Reprod Med Biol*. 2022, 21(1):e12483.
- 2) [Akashi K](#), [Yamada M](#), [Jwa SC](#), [Utsuno H](#), [Kamijo S](#), [Hirota Y](#), [Tanaka M](#), [Osuga Y](#), [Kuji N](#). Artificial oocyte activation using Ca²⁺ ionophores following intracytoplasmic sperm injection for low fertilization rate. *Front Endocrinol*. 2023, 14, 1131808.
- 3) [Katagiri Y](#), [Jwa SC](#), [Kuwahara A](#), [Iwasa T](#), [Ono M](#), [Kato K](#), [Kishi H](#), [Kuwabara Y](#), [Harada T](#), [Hamatani T](#), [Osuga Y](#). Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2020 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2023, 22:e12494.
- 4) [Salehi R](#), [Wyse BA](#), [Asare-Werehene M](#), [Esfandiarinezhad F](#), [Abedini A](#), [Pan B](#), [Urata Y](#), [Gutsol A](#), [Vinas JL](#), [Jahangiri S](#), [Xue K](#), [Xue Y](#), [Burns KD](#), [Vanderhyden B](#), [Li J](#), [Osuga Y](#), [Burger D](#), [Tan SL](#), [Librach CL](#), [Tsang BK](#). Androgen-induced exosomal miR-379-5p release determines granulosa cell fate: cellular mechanism involved in polycystic ovaries. *J Ovarian Res*. 2023, 16(1): 74.
- 5) [Koike H](#), [Harada M](#), [Kusamoto A](#), [Xu Z](#), [Tanaka T](#), [Sakaguchi N](#), [Kunitomi C](#), [Azhary JMK](#), [Takahashi N](#), [Urata Y](#), [Osuga Y](#). Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, 14:1124405.

- 6) Hiratsuka D, Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. DNA Methylation and Histone Modification Are the Possible Regulators of Preimplantation Blastocyst Activation in Mice. *Reprod Sci.* 2023, 30, 494-525.
- 7) Maeda E, Hiraike O, Sugimori H, Kinoshita A, Hirao M, Nomura K, Osuga Y. Working conditions contribute to fertility-related quality of life: a cross-sectional study in Japan. *Reprod Biomed Online.* 2022, 45(6):1285-21295.
- 8) Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, Mori T, Murakami T, Narahara H, Osuga Y, Yamaguchi K. Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition). *J Obstet Gynaecol Res.* 2022, 48(12): 2993-3044.
- 9) Aikawa S, Hirota Y, Fukui Y, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. A gene network of uterine luminal epithelium organizes mouse blastocyst implantation. *Reprod Med Biol.* 2022, 21, e12435.
- 10) Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. *Reprod Sci.* 2022, 29, 1457-1462.
- 11) Hiraoka T, Hirota Y, Aikawa S, Iida R, Ishizawa C, Kaku T, Hirata T, Fukui Y, Akaeda S, Matsuo M, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Osuga Y. Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females. *Endocrinology.* 2022, 163(5):bqac044.
- 12) 大須賀穰. 不妊治療の保険適用への困難な道のりを乗り越えて. *日本産科婦人科学会雑誌.* 2023, 75(3): 386-391.
- 13) 大須賀穰, 寺田幸弘. 生殖医療の現状 保険適用拡大がもたらすもの. *アニムス* 2023, 28(1): 3-11.
- 14) 大須賀穰. 生殖医学の発展を期待して. *ファルマシア.* 2022, 5: 5.
- 15) 大須賀穰. ホルモン Q&A: 子宮腺筋症と不妊について教えてください. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2022, 29:144-146.
- 16) 大須賀穰. ホルモン Q&A: 子宮内膜症に対する GnRH アンタゴニストの使い方について教えてください. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY.* 2022, 29: 143-144.
- 17) 大須賀穰. 子宮内膜症. *日本医事新報.* 2022, 5110: 46.

2.学会発表

- 1) 本邦における POI に対する診療の実態調査 生殖医療を中心に. 丸山哲夫, 内田明花, 岩瀬明, 河村和弘, 榊原秀也, 高橋俊文, 寺田幸弘, 大須賀穰. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
- 2) 反復着床不全 子宮腺筋症合併不妊に対する治療指針の探求. 松尾光徳, 廣田泰, 藍川志津, 石沢千尋, 飯田麗, 平田知之, 賀来哲明, 福井大和, 赤枝俊, 平岡毅大, 大須賀穰. 第 67 回日本生殖医学会学術講演会, 2022/11/3, 国内, 口頭.
- 3) 着床期子宮におけるプロスタグランジンシグナルを介した胚生育巣形成機構. 藍川志津, 廣田泰, 有田誠, 磯部洋輔, 杉浦悠毅, 赤枝俊, 松尾光徳, 大須賀穰. 第 95 回日本生化学会大会, 2022/11/9, 国内, 口頭.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特記事項なし

