

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 北脇 城 先生

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	着床前胚異数性検査
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	<input type="checkbox"/> 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	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、</p> <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> 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。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>PGT-Aは、既に生殖医療施設で広く行われているのが実態であり、本研究により得られるエビデンスをもとに、むしろ早期に保険化などを行ったうえで信頼性の高い検査が行われるような対策をとることが必要と思われる。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

<p>総 評</p>	<p>総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否</p> <p>コメント：</p> <p>わが国における体外受精による出生児は年々増加し、全出生児の10%にまで達している。一方、体外受精の妊娠率は35歳を過ぎると低下していく。移植可能になるまで発育した胚を移植しても、妊娠に至らないか流産率が高くなる。この原因として染色体異常率の上昇が挙げられている。そこで、着床前の胚の染色体異常数検査（PGT-A）を行い、数的異常を認めない胚を優先的に移植することで、着床率・妊娠率の向上と流産率の低下が期待されている。</p> <p>PGT-Aの有効性をみるための前向きパイロット試験が2017年～2018年に行われ、胚移植あたりの妊娠率と生産率の上昇が報告されている。</p> <p>今回申請の研究では、反復体外受精・胚移植不成功患者、習慣流産患者（反復流産を含む）、染色体構造異常患者を対象とし、PGT-Aを行うとしている。主要評価項目は、胚移植実施集団における妊娠12週時の継続妊娠率とし、副次評価項目に、胚移植実施集団における妊娠12週時の流産率、着床率（生化学的妊娠を含む）、着床（生化学的流産を含む）あたりの臨床妊娠率、着床（生化学的流産を含む）あたりのpregnancy loss率を挙げている。</p> <p>本研究は、申請機関を含めて4施設で実施することとしており、予定サンプル数も期間内に得られるものと予想される。</p> <p>PGT-Aは、胚盤胞の栄養外胚葉細胞を5～10細胞生検し、キット化された試薬を用いて特定の衛生検査所で解析する。判定は日本産科婦人科学会策定の指針に準拠する。採取細胞は将来胎盤になる部分であり、胎児となる内細胞塊は採取しない。採取技術は確立されているため、安全に施行されると予想される。</p> <p>以上より、研究計画は適正に修正され妥当な内容であると判断される。研究計画を遵守した信頼性の高い症例が計画期限内に予定数集積されるものと期待される。</p>
----------------	--

「着床前胚異数性検査（整理番号B142）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

徳島大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

先進医療の名称：着床前胚異数性検査
<p>適応症：胚移植を受ける不妊症患者          （これまで反復して着床・妊娠に至らないもの、過去の妊娠で臨床的流産を2回以上反復しているもの、又は流産率のリスクを高める可能性のある染色体構造異常を有するものに限る）</p>
<p>内容：          （概要・先進性）          近年、体外受精で胚移植可能となるまで十分に発育した胚を移植しても、妊娠しない、または流産する症例が多く、特に年齢が高くなるとその傾向が顕著であることが課題とされている。移植可能な状態まで発育した胚の半数以上に染色体の数的異常が認められ、結果的に子宮に戻しても着床しない、または着床しても流産に至ることが明らかとなってきた。晩婚、晩産化が顕著な我が国では、繰り返し体外受精・胚移植（ART）を行うことの身体的、精神的、経済的、社会的負担が無視できない状況となっている。加えて、妊娠しても流産となった場合には流産手術を要し、さらに身体的、精神的、経済的負担を負うこととなる。一方、移植する前に胚の異数性を含む着床能、発育能を判定することができれば、これらの負担を回避できるとの考えに基づいて導入されたのが、着床前胚異数性検査（PGT-A）である。PGT-Aによって胚染色体数を移植前に評価し、着床、発育がより期待できる胚を移植することで、ARTの成功率を高め流産を回避できる可能性があると考えられている。</p> <p>本研究では、PGT-Aの検査で移植可能胚と判定された胚における「妊娠12週までの妊娠継続率」と日本産婦人科学会ARTデータで集積された採卵後の初回凍結胚移植の妊娠率を比較する</p> <p>○主要評価項目：胚移植実施集団における妊娠12週0日から妊娠13週6日時の継続妊娠率</p> <p>○副次評価項目：          1) 胚移植実施集団における妊娠12週0日から妊娠13週6日時の流産率</p>

- 2) 胚移植実施集団における着床率（生化学的妊娠を含む）
  - 3) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの臨床妊娠率
  - 4) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの **Pregnancy loss** 率
- 予定試験期間：先進医療告示日～2028 年 3 月 31 日
- 目標症例数：383 例

（効果）

本法の実施によって、aCGH 法を原理とした PGT-A 試薬キット（仮）の胚診断指針に準じた判定と移植胚の選択における有用性を裏付ける臨床性能が検証されるとともに、着床率・妊娠率が高まり流産率は低下するなど、体外受精・胚移植の臨床成績の向上が期待できる。加えて、流産手術を回避できるという点で、身体的、精神的、経済的負担の軽減につながると考えられる。

（先進医療にかかる費用）

本研究に係る先進医療の費用は、1 受精胚目は 90,800 円、2 受精胚目以降は 1 受精胚追加するごとに 86,500 円が上乗せとなる。よって、患者負担額は 90,800 円と追加した受精胚数に 86,500 円を乗じた額の合計となる。

申請医療機関	徳島大学病院
協力医療機関	なし（今後追加予定）

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

### 【第 1 回目審議】

(1)開催日時：令和 6 年 10 月 10 日（木）16：00～  
（第 166 回先進医療技術審査部会）

#### (2)議事概要

徳島大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

審議の結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、先進医療技術審査部会にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙 1）第 166 回 先進医療技術審査部会 資料 1 - 2、1 - 3 参照

※当該会議の議事録も参照のこと。

### 【第 2 回目審議】

(1)開催日時：令和6年12月12日（木） 16:00～

（第169回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

徳島大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙2）第169回先進医療技術審査部会資料1-2、1-3参照

### 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

複数回の移植不成功や流産を経験した症例を対象として、着床前胚異数性検査（PGT-A 検査）を実施し、胚診断指針 A あるいは B と認定された胚を移植する技術で、その有効性、安全性を評価する単群試験である。胚移植集団の12週の妊娠継続率を1次エンドポイントとして、その有効性、安全性を評価する。実施体制、試験デザイン、症例数設定、保険算定、計画書、同意説明文書など、多岐にわたる照会事項に回答・修正され、実施計画は適切と判断した。

## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B142)

評価委員 主担当：竹内  
副担当：掛江 副担当：上村 技術専門委員：久慈

先進医療の名称	着床前胚異数性検査
申請医療機関	徳島大学病院
医療技術の概要	<p>近年、体外受精で胚移植可能となるまで十分に発育した胚を移植しても、妊娠しない、または流産する症例が多く、特に年齢が高くなるとその傾向が顕著であることが課題とされている。移植可能な状態まで発育した胚の半数以上に染色体の数的異常が認められ、結果的に子宮に戻しても着床しない、または着床しても流産に至ることが明らかとなってきた。晩婚、晩産化が顕著な我が国では、繰り返し体外受精-胚移植 (ART) を行うことの身体的、精神的、経済的、社会的負担が無視できない状況となっている。加えて、妊娠しても流産となった場合には流産手術を要し、さらに身体的、精神的、経済的負担を負うこととなる。一方、移植する前に胚の異数性を含む着床能、発育能を判定することができれば、これらの負担を回避できるとの考えに基づいて導入されたのが、着床前胚異数性検査 (PGT-A) である。PGT-A によって胚染色体数を移植前に評価し、着床、発育がより期待できる胚を移植することで、ART の成功率を高め流産を回避できる可能性があると考えられている。</p> <p>本研究では、PGT-A の検査で移植可能胚と判定された胚における「妊娠 12 週までの妊娠継続率」と日本産婦人科学会 ART データで集積された採卵後の初回凍結胚移植の妊娠率を比較する</p> <p>○主要評価項目： 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の継続妊娠率</p> <p>○副次評価項目： 1) 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の流産率 2) 胚移植実施集団における着床率 (生化学的妊娠を含む) 3) 胚移植実施集団における着床 (生化学的流産を含む) あたりの臨床妊娠率 4) 胚移植実施集団における着床 (生化学的流産を含む) あたりの Pregnancy loss 率</p> <p>○予定試験期間：先進医療告示日～2028 年 3 月 31 日 ○目標症例数：383 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 竹内

1. 実施責任医師等の体制	③適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	③適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	③適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>申請医療機関である徳島大学病院に加え、協力医療機関は東京都、大阪府、大分県にある学会認定 PGT-A 実施施設である。このうち2施設は認定遺伝カウンセラーが配置されているが、1施設でその配置がない。しかし、遺伝専門医である医師、および臨床心理士を配置して相談対応していることを確認した。学会は、認定遺伝カウンセラーが本邦で極めて少ない状況を勘案し、PGT-A 普及の観点から、認定施設条件に『認定遺伝カウンセラーの配置』を求めている、との回答を申請医療機関から得ている。医療技術は、複数回の移植不成功や流産を経験した症例を対象として、PGT-A 検査を実施し、着床率が高まるとされる胚診断指針 A あるいは B と認定された胚を移植する技術で、有用性が期待される。</p> <p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【実施体制の評価】 評価者： 久慈

1. 実施責任医師等の体制	③適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	③適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	③適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本申請は、申請としては問題ないと思いますがすでに5年前以上前から繰り返し行われていた研究であり、流産率は低下するが最終的な生産率には有意差が出にくいことは、諸外国の報告でも明らかで、研究として新しい知見が出る可能性は低いと思います。</p> <p>PGTA という技術の最大の意義は、個々の症例で着床不全や化学流産の原因が受精卵の染色体異常によるものか、あるいは子宮要因や母体免疫によるものかを診断することにあります。具体的にいえば、30歳の女性が3回、形態良好な胚を移植しても着床しなかった場合、この技術が（体外受精治療そのものが自費になってしまうために）高価であるために現状、evidence のほとんどない子宮内環境検査・母体免疫検査が多数行われ、逆に受精卵の染色体異常を減らす工夫（男性因子の精査や、卵巣刺激法の工夫）がなされる割合が少なくなっています。もし、PGTA がこのような例に施行されて、染色体異常胚ばかりであることがわかれば、子宮側・母体側の検査をする意義は低くなります。例えて言えば、甲状腺機能検査を行うときに TSH のみを測定して、T3 や T4 を検査しないで投薬を行っているようなイメー</p>	

ジかもしれません。

したがって本来この技術は臨床研究として行う先進 B ではなく、A として臨床遺伝専門医あるいは生殖医療専門医が常駐する医療機関で広く施行できるようにすべき（保険化される前はその体制でした）だと考えます。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	◎ 適 ・ 不適
5. 補償内容	◎ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
・ 説明文書については、質問及びコメントに対して適切にご対応頂いたことを確認いたしました。	
・ 補償については、本件 PGT-A において患者の健康被害は想定されないため補償がない旨確認させて頂き、追記頂いたことを確認いたしました。	
・ 患者相談等の窓口が設置されていることを確認いたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村

6. 期待される適応症、効能及び効果	◎ 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	◎ 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	◎ 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	◎ 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	◎ 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	◎ 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	◎ 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	◎ 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	◎ 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	◎ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	◎ 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
本研究は、PGT-A により日本産科婦人科学会が提示する胚診断指針に沿って A, B 判定と診断された胚が得られ、初回凍結胚移植を実施する症例を「胚移植実施集団」とし、胚移植実施集団における PGT-A の有効性と安全性の評価を行います。主要評価項目は胚移植実施集団症例における妊娠 12 週時の継続妊娠率とし単群試験で	



す。

そのため、有効性の厳密な評価には限界はあると考えるものの、設定された閾値である 42%は、1. 悉皆的なデータである日本産科婦人科学会 ART データ (PGT-A 非実施) で得られたものであるため誤差は限定的である、2. 日本産婦人科学会 ART データは、体外受精の保険治療の要件とも関連付けられており信頼性が高いと考えられる、3. 年齢の分布を揃えるため重み付けにより年齢分布をそろえた上で算出した帰無仮説値である等の点を踏まえ、本試験デザインより PGT-A に対する一定の評価は可能と考えます。また、本研究に参加される対象はすでに複数回の移植不成功や流死産を経験しており、対照群を設定した臨床試験は実施可能性の観点からも難しいことが想定されます。

その他、計画書の不備等については、照会事項を通じて適切にご修正をされており、適と評価いたしました。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

#### 【1～16の総評】

総合評価	<del>適</del> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	383 例	予定試験期間	先進医療告示日～2028年3月31日
実施条件：下記コメントを参照のこと。 複数回の移植不成功や流死産を経験した症例を対象として、着床前胚異数性検査 (PGT-A 検査) を実施し、胚診断指針 A あるいは B と認定された胚を移植する技術で、その有効性、安全性を評価する単群試験である。胚移植集団の 12 週の妊娠継続率を 1 次エンドポイントとして、その有効性、安全性を評価する。 <b>実施体制、試験デザイン、計画書の不備などの照会事項に回答されたが、試験デザイン、患者同意説明文書などに関し複数の疑義照会事項が指摘された。これらについて申請医療機関に問い合わせる必要の上、その回答に関し審議する必要がある、今回、継続審議とした。</b>			
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。) (修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)			

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名:着床前胚異数性検査

2024年9月30日

所属・氏名:徳島大学 岩佐 武

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 資料の別紙2の協力医療機関では、遺伝カウンセラーが配置されておりましたが、遺伝カウンセリングが必要な参加者がいらした場合は、どのような対応をされるのでしょうか？

## 【回答】

遺伝専門医である院長が相談に応じています。さらにカウンセリングを希望される場合は、同院に所属する臨床心理士のカウンセリングを受けられる体制があります。

2. 日本産婦人科学会の PGT-A 認定施設の条件には、遺伝カウンセラーの配置を求めているように見受けられますが、この点に関しては、学会の見解などございますでしょうか？

## 【回答】

ご指摘の通り、日本産科婦人科学会としては、認定施設の条件として認定遺伝カウンセラーの配置を求めておりません。認定遺伝カウンセラーの人数自体が非常に少ないことに加え、不妊診療施設での勤務を希望する方も限られているのが現状です。仮に配置を必須要件とした場合、全国各地において PGT-A の実施自体が困難となることが予想されます。以上が学会としての見解となります。

3. 患者検体の配送に関して、特別な配慮などはなされているのでしょうか？ラベル、配送間違い・紛失、輸送温度、検査結果の通知方法(媒体、輸送方法など)。

## 【回答】

ラベル管理:検体と依頼書に同じ QR コードを添付・印字し、管理します。検体へのラベル貼付は培養士2名によるダブルチェックのもと行われます。

配送間違い・紛失の確認・予防:検体搬送は、一般的な臨床検査と同様に検査会社に委託しており、通常の臨床検査と同様の予防措置が取られています。

輸送方法:一般的な臨床検査と同様に検査会社にて、凍結での取扱いが必要な検体として輸送がなされます。

検査結果の通知方法:指定のメールアドレスに測定完了の旨の連絡が検査センターからなされます。医療者は検査センターの指定するセキュアな報告システムから報告書をダウンロードします。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：着床前胚異数性検査

2024年 10月 2日

所属・氏名：徳島大学病院 産婦人科

研究代表者：岩佐 武

(研究実施計画書について)

1. 3. 1 試験デザインについて、本研究は多施設共同前向き介入の単群試験としての実施を計画されております。本邦の PTG-A パイロット研究や日本産婦人科学会 ART データで示されている通り、年齢によって臨床妊娠率は大きく異なり、より適切に有効性を評価するためにはランダム化により対照群の設定が望ましいと考えます。本研究において対照群は設定をしない理由、単群試験を実施する適切性についてご回答ください。

【回答】

単群試験の問題点として、比較する閾値の誤差が考慮されていない点と比較可能性が担保できない点が挙げられます。本研究では日本産科婦人科学会の ART 登録データを用いて年齢分布を揃えた上で算出される閾値について、PGT-A 実施群との比較を行う予定です。ART 登録データには悉皆性があり、算出される閾値について誤差を考慮する必要はありません。また、臨床妊娠率に影響を及ぼす年齢分布についても比較可能性が担保されていると考えられます。本研究に参加される対象はすでに複数回の移植不成功や流産を経験しており、PGT-A に対する期待が高い中で対照群に振り分けることは倫理的に困難と考えられます。以上の理由から、単群試験での実施についてご検討ならびにご許可いただきたく存じます。

2. 3.1.2.1. 本研究における PGT-A の実施の手順について、PGT-A 検査の結果、A または B 胚が獲得されず胚移植の実施がされなかったカップルについて、再度研究に登録することは可能でしょうか。適格基準にて除外しておらず、胚移植を再度希望するカップルの研究参加についての適切性についてご回答ください。

【回答】

下記の通り、本研究では A 胚または B 胚が獲得されなかった場合や、B 胚が得られたが移植をしなかった場合には再度採卵を行うことが許容されています。すなわち1回の登録で移植に至るまで複数回の採卵が可能となります。一方、移植に至った症例が再度登録することはできません。

## 本文からの抜粋

A 胚が得られた場合は原則胚移植を行い、以後採卵は行わない。ただし、性染色体に異数、構造異常等を認める場合には、十分なカウンセリングのもと移植を行うかどうかを決定する。A 胚が得られず B 胚が得られた場合は、胚移植を行うか否か十分なカウンセリングのもと決定する。胚移植を行った場合は以後採卵は行わず、胚移植を行わない場合は引き続き採卵を行うことを許容する。A 胚および B 胚が得られなければ再度採卵を行うことができる。

3. 観察スケジュールについて、主要評価項目である継続妊娠の判定において、妊娠 12 週 0 日を超えての臨床的妊娠を確認する時期として、「妊娠 12 週 0 日以降」とありますが許容範囲は定められますでしょうか。

### 【回答】

i 頁の概要欄の主要評価項目において、「胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の継続妊娠率」と記載しております。

また「3.4.観察・調査項目」で2箇所、「3.5.評価項目」で2箇所において、「妊娠 12 週 0 日以降」を「妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時」へ修正しております。

4. 対象者の参加中止基準(同意撤回等)や研究の中止基準(実施医療機関の臨床研究審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合等)についての記載がございません。ご確認ください。

### 【回答】

11 頁の 5.1.同意取得の手順において、「本人より同意の撤回の申し出があれば、同意撤回書の提出をもって研究への参加を中止する。なお、同意を撤回しても不利益は生じない。」との記載をしております。

13 頁に「中止基準」の項目を設け、「本人より同意の撤回の申し出があれば、同意撤回書の提出をもって研究への参加を中止する。なお、同意を撤回しても不利益は生じない。また、実施医療機関の臨床研究審査委員会等により中止の勧告あるいは指示があった場合等においては研究全体を中止する。」との説明を追加いたしました。

## 5. 中止基準

本人より同意の撤回の申し出があれば、同意撤回書の提出をもって研究への参加を中止する。なお、同意を撤回しても不利益は生じない。また、実施医療機関の臨床研究審査委員会等により中止の勧告あるいは指示があった場合等においては研究全体を中止する。

中止基準について上記内容が実施計画書に追記されていることを確認いたしました。

以下3点についてご検討ください。

①本人だけではなくパートナーの同意撤回があった場合も研究参加の中止となりますでしょうか。

②以下の場合も、研究対象者の中止基準となりますでしょうか。

・登録後の選択・除外違反に抵触することが判明した場合

・その他、研究責任者又は研究分担者の医師が、研究の継続が困難と判断した場合

③研究対象者の中止基準と研究全体の中止基準は分けて記載したほうが望ましいと考えます。

上記踏まえ一例として、以下のような記載が考えられます。

#### 中止基準

##### 1) 研究対象者の中止基準

研究責任者は、以下の場合には、当該研究対象者の研究を中止する。

(1)研究対象者及びそのパートナーより同意撤回があった場合

(2)登録後に選択・除外基準に抵触する事が判明した場合

(3)その他、研究責任者又は研究分担者の医師が、研究の継続が困難と判断した場合

##### 2) 研究全体の中止基準

研究責任者は、以下の場合には、研究全体を中止する。

(1) 倫理審査委員会より中止の勧告あるいは意見があった場合

(2) 研究責任者が研究全体を中止すべきと判断した場合

#### 【回答】

大変貴重なご指摘をいただきありがとうございます。お示しいただいた例を実施計画書 13-14 頁に記載致しました。

#### (実施体制について)

6. 効果安全性委員会の委員について3名が研究代表者と同じ徳島大学病院であり、うち2名は同じ産婦人科所属です。効果安全性委員会は、被験者の安全性の確保や当該試験の倫理的・科学的妥当性の確保のために適切な助言や勧告が実施できるように、研究組織から独立した組織であることが求められます。本試験においても、独立性があると判断できる委員の選出が望ましいと考えます。

#### 【回答】

ご指摘くださり誠にありがとうございます。倫理的・科学的妥当性の確保と独立性の見地から、徳島大学産婦人科の吉田あつ子を国際医療福祉大学産科・婦人科学の永松 健教授、同産婦人科の乾 宏彰を徳島大学病院安全管理部長の池本哲也教授へと変更させていただきます。なお、池

本教授については徳島大学病院の医療安全を主導する立場にあり、産婦人科とは独立した立場で本研究に対する助言や勧告を行なっていただく予定です。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名:着床前胚異数性検査

2024年10月7日

所属・氏名:徳島大学産婦人科 岩佐 武

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 説明文書および同意書、同意撤回書において、当該検査を「着床前検査(PGT-A)」、「着床前染色体検査」「着床前胚異数性検査」と、さまざまな表記をされておられます。これらは、すべて「着床前胚異数性検査」に統一するべきではないでしょうか？

【回答】

大変貴重ご指摘をいただきありがとうございます。同意説明文書において、様々な表記が混在しておりました。最初の説明(2頁)における表記を「着床前胚異数性検査(PGT-A)」として、以後の説明を PGT-A で統一致しました。

2. 同意撤回書の文章が「私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。」となっておりますが、その下では、研究参加、情報の別研究への提供、情報の医療機器開発への利用の3項目について同意の撤回が可能となっております。つまり、情報提供の同意のみを撤回したい場合には、冒頭の文章と齟齬が生じてしまうように考えますが、いかがでしょうか？「私の自由意思による同意の撤回も自由であることから、以下の事項について同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。」となりますでしょうか？

【回答】

こちらにつきましても重要なご指摘をいただきありがとうございます。確かにもとの文章では一部のみ撤回を希望する際に齟齬が生じ得ます。ご提案いただいた「私の自由意思による同意の撤回も自由であることから、以下の事項について同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。」という説明であれば、この点をクリアできるものと存じます。同意撤回書をその通りに修正致しました。

3. 説明文書2ページ目に「遺伝解析技術」との表記がございますが、これは「遺伝子解析技術」ではないでしょうか？

【回答】

ご指摘くださり誠にありがとうございます。該当箇所を「遺伝子解析技術」に修正致しました。

4. 説明文書3ページ目主な参加条件に「1)流産を繰り返したことがある患者さん」とありますが、繰り返したというのは何回以上のことであるのか、説明される必要があるかと考えます。

【回答】

ご指摘いただき誠にありがとうございます。計画書との整合性をとりつつ具体的な回数を示す表記として「流死産を2回以上反復したことがある患者さん」と修正致しました。

5. 補償の記載ですが、「もし、この研究期間中に健康被害が生じた場合、補償はありませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。」と書かれておりますが、補償を用意されていないのは患者に健康被害が生じることが想定されていないからであると研究計画書から理解しております。つきましては、この文章の前に「この技術によって患者さんに健康被害が生じることが想定されておりましたが、万が一、」（もしを取る）と説明された方が現状に合っているように考えますがいかがでしょうか？

**【回答】**

大変貴重なご指摘をいただきありがとうございます。ご指摘の通り、「この技術によって患者さんに健康被害が生じることが想定されておりましたが、万が一、」と説明した方が現状に即していると思われまます。計画書及び同意説明文書を修正致しました。

以上



## 先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B142)

評価委員 主担当：竹内  
副担当：掛江 副担当：上村 技術専門委員：久慈

先進医療の名称	着床前胚異数性検査
申請医療機関	徳島大学病院
医療技術の概要	<p>近年、体外受精で胚移植可能となるまで十分に発育した胚を移植しても、妊娠しない、または流産する症例が多く、特に年齢が高くなるとその傾向が顕著であることが課題とされている。移植可能な状態まで発育した胚の半数以上に染色体の数的異常が認められ、結果的に子宮に戻しても着床しない、または着床しても流産に至ることが明らかとなってきた。晩婚、晩産化が顕著な我が国では、繰り返し体外受精-胚移植 (ART) を行うことの身体的、精神的、経済的、社会的負担が無視できない状況となっている。加えて、妊娠しても流産となった場合には流産手術を要し、さらに身体的、精神的、経済的負担を負うこととなる。一方、移植する前に胚の異数性を含む着床能、発育能を判定することができれば、これらの負担を回避できるとの考えに基づいて導入されたのが、着床前胚異数性検査 (PGT-A) である。PGT-A によって胚染色体数を移植前に評価し、着床、発育がより期待できる胚を移植することで、ART の成功率を高め流産を回避できる可能性があると考えられている。</p> <p>本研究では、PGT-A の検査で移植可能胚と判定された胚における「妊娠 12 週までの妊娠継続率」と日本産婦人科学会 ART データで集積された採卵後の初回凍結胚移植の妊娠率を比較する</p> <p>○主要評価項目： 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の継続妊娠率</p> <p>○副次評価項目： 1) 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の流産率 2) 胚移植実施集団における着床率 (生化学的妊娠を含む) 3) 胚移植実施集団における着床 (生化学的流産を含む) あたりの臨床妊娠率 4) 胚移植実施集団における着床 (生化学的流産を含む) あたりの Pregnancy loss 率</p> <p>○予定試験期間：先進医療告示日～2028 年 3 月 31 日 ○目標症例数：383 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 竹内

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者： 久慈

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
・ 説明文書については、前回部会での指摘事項に対して、適切に加筆修正されていることを確認いたしました。また、同意書ならびに同意撤回書についても、同様に適切に修正されたことを確認いたしました。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 前回の指摘事項等に対して適切に対応されていることを確認いたしました。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	383 例	予定試験期間	先進医療告示日～2028年3月31日	
実施条件：複数回の移植不成功や流死産を経験した症例を対象として、着床前胚異数性検査（PGT-A 検査）を実施し、胚診断指針 A あるいは B と認定された胚を移植する技術で、その有効性、安全性を評価する単群試験である。胚移植集団の12週の妊娠継続率を1次エンドポイントとして、その有効性、安全性を評価する。実施体制、試験デザイン、症例数設定、保険算定、計画書、同意説明文書など、多岐にわたる照会事項に回答・修正され、実施計画は適切と判断した。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				

## 先進医療技術審査部会からの指摘事項1

先進医療技術名:着床前胚異数性検査

2024年11月12日

所属・氏名:徳島大学産科婦人科・岩佐 武

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験実施計画書の「3.1.2. PGT-A の概要」に「胚移植を行った場合は以後採卵は行わず、胚移植を行わない場合は引き続き採卵を行うことを許容する。A 胚および B 胚が得られなければ再度採卵を行うことができる」とある。また、「3.1.3.2. 研究対象者数及び設定根拠」に「PGT-A 実施集団における、A 又は B 胚が得られる患者一人当たりの確率は、2022 年 8 月に登録終了した特別臨床研究の中間報告から 40%と推計されるので、胚移植実施集団に 153 人必要とされることから逆算すると、 $153/0.4 \div 383$  人程度が PGT-A 実施集団の患者数として必要になる」とある。

中間報告の論文では、PGT-A実施集団の 60%は採卵ができないもしくはA胚、B胚が採卵できないと報告されているが、その集団が何回採卵をしてもA胚、B胚が得られなかったのかどうかは論文でも明確な記載が無い。

そのため、A胚およびB胚が得られるまで何回も採卵するとなると、383 人に PGT-A を実施した場合実際に胚移植をする集団は 153 人を大きく超過してしまう可能性があるのではないかと考えられる。PGT-A 実施集団ではなく、胚移植実施集団の 153 例が必要症例数として優先されることを実施計画書に記載することが望ましいと考える。

## 【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。本先進医療では胚移植実施集団の 153 例を必要症例数として優先し、この症例数に達した後は新規採卵を実施しない方針と致します。これらについて、様式第 3 号、研究実施計画書を別紙①「新旧対照表」の通り修正致します。また、副次評価項目として 1 回目の採卵に限定した臨床妊娠率についての解析を追加致します。

2. 「薬事承認申請までのロードマップ」を参照すると、本先進医療で実施されたいのは、着床前胚染色体異数性検査の検証であるが、その内容は PGT-A 試薬キット(仮)の臨床性能試験である。しかるに、先進医療実施届出書の様式第3号「3. 期待される適応症、効能及び効果」および様式第5号の「効果」に「本法の実施によって、着床率・妊娠率が高まり流産率は低下するなど、体外受精・胚移植の臨床成績の向上が期待できる。」とあるが、これはあくまでも検査手法としての記載となっており、PGT-A 試薬キット(仮)により胚診断指針に準じた判定結果が得られ、移植胚の選択における有用性が確認されるといった検査キット自体の記載が含まれていない。

今回の研究により検査手法を評価するものであるが、効果としては、検査キットに関しても言及してはどうか。

## 【回答】

貴重なご指摘有難うございます。本先進医療では、PGT-A の臨床的有用性(妊娠率向上等)を裏付ける胚判定や移植胚選択に寄与する当該検査キットの臨床性能(ゲノム DNA コピー数変化検出)が検証されることから、様式第 3 号、様式第 5 号、研究実施計画書につきまして、別紙①「新旧対照表」のとおり修正致します。

3. 先進医療実施届出書の様式第3号「7-2. 予定の試験機関及び症例数」の既の実績のある症例数について 35 例と記載があるが、「有効性が認められた事例」と「有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例」を合計すると 25 例となり数値が一致していない。

【回答】

貴重なご指摘有難うございます。実績のある症例数は 25 例です。様式第 3 号について、別紙①「新旧対照表」のとおり修正致します。

4. 先進医療実施届出書の様式第3号「11. 患者負担について」に「本研究に係る先進医療の費用は 115,500 円である」と記載がある。一方、様式第7-1号の積算根拠には「着床前受精卵染色体解析からレポート原案作成までの解析委託費 1サンプル当たり 55,000 円」と記載がある。

サンプル数によって先進医療にかかる費用が変わることはないか。変わるならば費用について正確に記載すべきである。

また説明同意文書にも費用について詳細に記載すべきである。

【回答】

貴重なご指摘有難うございます。本研究に係る先進医療の費用について、1 受精胚目は 90,800 円、2 受精胚目以降は1受精胚追加するごとに 86,500 円を上乗せすることになりました。すなわち、患者負担額は 90,800 円と追加した受精胚数に 86,500 円を乗じた額の合計となります。これらに関して、様式第 3 号、様式第 6 号、様式第 7-1 号及び同意説明文書を別紙①「新旧対照表」の通り修正致します。

5. 説明文書の「11. 本研究の情報を医療機器などの開発に利用することについて」に「この研究で使用する医療機器等の開発や販売の申請」とあるが、本研究で用いるのは体外診断用医薬品とされており、医療機器という記載は不整合のように思える。併せて、同意書の「本研究で得られた情報を、医療機器などの開発に利用することについて」確認されているが、記載整備を勧める。

【回答】

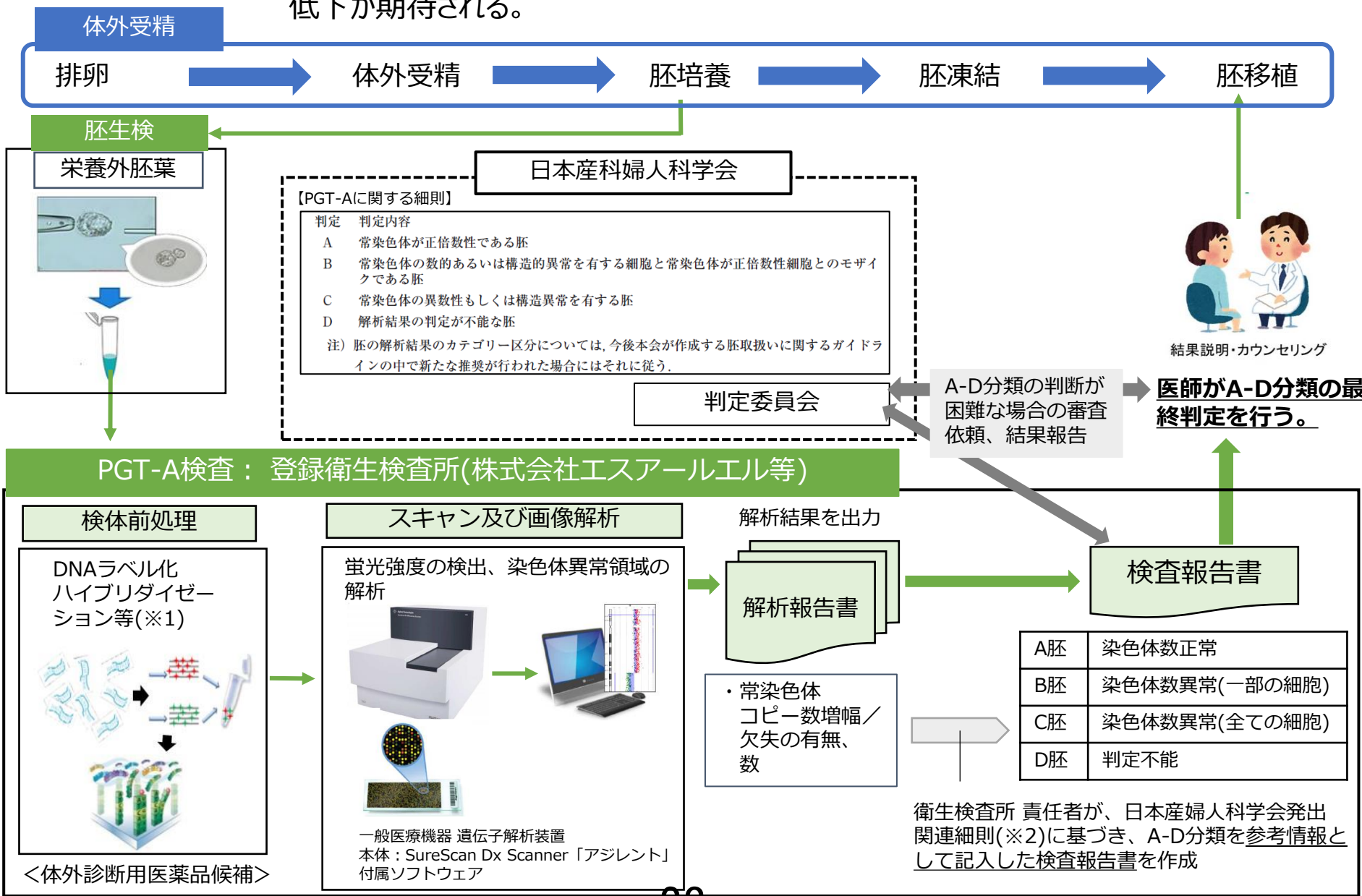
貴重なご指摘有難うございます。本研究で用いる未承認品は体外診断用医薬品であることから、同意説明文書、同意書、同意撤回書につきましてその旨具体的に明記し、別紙①「新旧対照表」のとおり修正致します。

以上

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：着床前胚異数性検査
<p>適応症：胚移植を受ける不妊症患者</p> <p>(これまで反復して着床・妊娠に至らないもの、過去の妊娠で臨床的流産を 2 回以上反復しているもの、又は流産率のリスクを高める可能性のある染色体構造異常を有するものに限る)</p>
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>近年、体外受精で胚移植可能となるまで十分に発育した胚を移植しても、妊娠しない、または流産する症例が多く、特に年齢が高くなるとその傾向が顕著であることが課題とされている。移植可能な状態まで発育した胚の半数以上に染色体の数的異常が認められ、結果的に子宮に戻しても着床しない、または着床しても流産に至ることが明らかとなってきた。晩婚、晩産化が顕著な我が国では、繰り返し体外受精-胚移植 (ART) を行うことの身体的、精神的、経済的、社会的負担が無視できない状況となっている。加えて、妊娠しても流産となった場合には流産手術を要し、さらに身体的、精神的、経済的負担を負うこととなる。一方、移植する前に胚の異数性を含み着床能、発育能を判定することができれば、これらの負担を回避できるとの考えに基づいて導入されたのが、着床前胚異数性検査 (PGT-A) である。PGT-A によって胚染色体数を移植前に評価し、着床、発育がより期待できる胚を移植することで、ART の成功率を高め流産を回避できる可能性があると考えられている。</p> <p>(概要)</p> <p>卵巣刺激、採卵は各施設が行っている通常の ART の方法にて実施する。受精後一定期間培養した後に、胚盤胞の栄養外胚葉細胞 trophoctoderm の一部を生検し、各体外受精実施施設からアジレント製造の PGT-A 検査関連試薬を用いて検査を提供している衛生検査所 (検査受託機関) へ移送する。生検された細胞の DNA を増幅し、アレイ CGH 法により染色体数的異常の判定を行う。その後、検査実施医療機関において、改めて患者に解析結果を開示し、カウンセリングを行った上で移植胚を選択する。移植胚数は単一とする</p> <p>(効果)</p> <p>本法の実施によって、aCGH 法を原理とした PGT-A 試薬キット (仮) の胚診断指針に準じた判定と移植胚の選択における有用性を裏付ける臨床性能が検証されるとともに、着床率・妊娠率が高まり流産率は低下するなど、体外受精・胚移植の臨床成績の向上が期待できる。加えて、流産手術を回避できるという点で、身体的、精神的、経済的負担の軽減につながると考えられる。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本研究に係る先進医療の費用は、1 受精胚目は 90,800 円、2 受精胚目以降は 1 受精胚追加するごとに 86,500 円が上乗せとなる。よって、患者負担額は 90,800 円と追加した受精胚数に 86,500 円を乗じた額の合計となる。</p>

**【医療技術の概要】** 胚盤胞の栄養外胚葉細胞を5～10細胞生検し、染色体数的異常の判定を行う。数的異常を認めない胚を優先的に移植することで、着床率・妊娠率の向上と流産率の低下が期待される。



※1 アジレントテクノロジー社製造試薬

※2 不妊症及び不育症を対象とした着床前胚染色体数異常検査(PGT-A)に関する細則

# 薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

先進医療技術名：

ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺がんに対するギルテリチニブ療法

試験薬または試験機器：ギルテリチニブ（製品名：ゾスパタ）

先進医療での適応症：

ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺がん

## 臨床研究

## 先進医療

## 医師主導治験

- 試験名：COMMODORE試験
- 試験デザイン：無作為化比較第III相試験
- 被験者数：234
- 結果の概要：FLT3遺伝子変異陽性の再発または難治性AMLを持つ患者を対象にギルテリチニブの有効性と安全性を示した

試験名：ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺がんに対するギルテリチニブ療法の安全性・有効性を検討する第I相試験  
試験デザイン：単群第I相試験  
登録期間：3年  
追跡期間：最終症例登録日より1年間  
被験者数：14例  
主要評価項目：疾病等  
副次評価項目：奏効割合・病勢コントロール割合、6か月時点の無増悪生存割合ならびに無増悪生存期間、6か月時点の全生存割合ならびに全生存期間

- 試験名：ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺がんに対するギルテリチニブの有効性を検討する第II相試験
- 試験デザイン：単群第II相試験

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：①進行または再発非小細胞肺がん、②ALK融合遺伝子陽性、③ロルラチニブに耐性もしくは寛容性がない、④PSO-2、⑤適切な臓器機能を有する 等

除外基準：①間質性肺炎の合併、②活動性・症候性の中枢神経系転移等

予想される有害事象：骨髄抑制、肝機能障害、消化器症状など

## その他

本研究結果も併せ、日本肺癌学会・日本臨床腫瘍学会からの公知申請につき働きかけを行う

## 海外での現状

薬事承認：(無)      ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験：(有)ALK融合遺伝子陽性肺がんに対するギルテリチニブの安全性・有効性を検討した第I相試験(ミンガン大学)



**【別添 1】「着床前胚異数性検査」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・徳島大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・加藤レディースクリニック
- ・医療法人三慧会 IVF 大阪クリニック
- ・セント・ルカ産婦人科

**【別添 2】「着床前胚異数性検査」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：胚移植を受ける不妊症患者

（これまで反復して着床・妊娠に至らないもの、過去の妊娠で臨床的流産を 2 回以上反復しているもの、又は流産率のリスクを高める可能性のある染色体構造異常を有するものに限る）

効能・効果：本法の実施によって、aCGH 法を原理とした PGT-A 試薬キット（仮）の胚診断指針に準じた判定と移植胚の選択における有用性を裏付ける臨床性能が検証されるとともに、着床率・妊娠率が高まり流産率は低下するなど、体外受精・胚移植の臨床成績の向上が期待できる。

### 【別添3】「着床前胚異数性検査」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

胚移植を受ける不妊症患者のうち、以下の①～③の選択基準のいずれかを満たし、除外基準に該当しない被験者を登録適格例とする。

- ① 反復する体外受精又は顕微授精・胚移植の不成功の既往を有する者（反復 ART 不成功）
- ② 反復する流死産の既往を有する者（習慣流産（反復流産を含む））
- ③ 患者もしくはそのパートナーいずれかの染色体構造異常（均衡型染色体転座など）が確認されている場合（染色体構造異常）

#### 【①：反復 ART 不成功】

##### 選択基準

- 1) 反復する体外受精又は顕微授精・胚移植の不成功の既往を有する者 注1)
- 2) 臨床研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な者
- 3) 研究対象者及びそのパートナーが共に 18 歳以上の場合

##### 除外基準

- 1) 患者及びそのパートナー両方の染色体検査 注2)の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる場合
- 2) 重度の心不全等、妊娠・出産に伴い母体の健康が大きく損なわれる可能性が大きいと考えられる重篤な合併症を有する ART 実施不適切者
- 3) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した者

注1) 過去の妊娠の有無、流産の有無、分娩の有無を問わない。生化学的妊娠は ART 不成功に含める。

注2) 本研究に参加するにあたり、染色体検査（G 分染法）は必須としないが、着床前胚異数性検査（以下、「PGT-A」とする。）前に染色体検査を行った場合であって、患者及びそのパートナーに均衡型構造異常が認められる場合は③群に割り付けられる。

#### 【②：習慣流産（反復流産を含む）】

##### 選択基準

- 1) 反復する流死産の既往を有する者 注1)
- 2) 臨床研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な者
- 3) 研究対象者及びそのパートナーが共に 18 歳以上の場合

##### 除外基準

- 1) 患者及びそのパートナー両方の染色体検査 注2)の結果、いずれかに均衡型構造異常が認められる場合
- 2) 重度の心不全等、妊娠・出産に伴い母体の健康が大きく損なわれる可能性が大きいと考えられる重篤な合併症を有する ART 実施不適切者
- 3) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した者

注1) 過去の分娩（早産、22 週以降の死産、正期産）の有無を問わない。生化学的妊娠は流産回数に算定

されない。

注 2) 本研究に参加するにあたり、染色体検査 (G 分染法) は必須としないが、PGT-A 前に染色体検査を行い、患者及びそのパートナーに均衡型構造異常が認められる場合は③群に割り付けられる。

### 【③染色体構造異常】

#### 選択基準

- 1) 患者又はそのパートナーいずれかの染色体構造異常 (均衡型染色体転座など) が確認されている者
- 2) 臨床研究の参加に配偶者と共に文書による同意の取得が可能な者
- 3) 研究対象者及びそのパートナーが共に 18 歳以上の場合

#### 除外基準

- 1) 重度の心不全等、妊娠・出産に伴い母体の健康が大きく損なわれる可能性が大きいと考えられる重篤な合併症を有する ART 実施不適切者
- 2) その他、臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師が不適切と判断した者

注 1) 過去の妊娠の有無、流産の有無、分娩の有無を問わない。

尚、未成年者は本研究の対象者から除外される。しかし、婚姻した未成年は成年とみなされるため、日本産科婦人科学会の見解に従い、体外受精治療の対象とする。

【別添 4】「着床前胚異数性検査」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

- 1) 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の継続妊娠率

本研究では PGT-A による妊娠率の向上、流産率の低下を正確に検証するために、主要評価項目を「妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日までの継続妊娠率」とし、

胚移植実施集団症例における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の継続妊娠率を算出し、その 95%信頼区間を求める。さらに、両側有意水準 5%で正規近似に基づく 1 標本の割合の検定を行う。検定の帰無仮説（閾値）は、2018 年と 2019 年の日本産科婦人科学会 ART データを用いて、年齢ごとに要約された採卵後の初回凍結胚移植の妊娠率に対して、胚移植実施集団症例の年齢分布に応じて計算した重み付き平均とする。

副次評価項目

- 1) 胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の流産率
- 2) 胚移植実施集団における着床率（生化学的妊娠を含む）
- 3) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの臨床妊娠率
- 4) 胚移植実施集団における着床（生化学的流産を含む）あたりの Pregnancy loss 率
- 5) 1 回目の採卵に限定した臨床妊娠率

- 1) ~5) の各評価項目を算出し、それらの 95%信頼区間を算出する。

【別添5】「着床前胚異数性検査」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：研究期間は研究機関の長の許可日から2028年3月31日までとする

予定症例数：383例

既に実績のある症例数：25例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	不妊症	(自) 年 月 日	妊娠	胚盤胞3個に対してPGT-Aを実施した後に正倍数性胚1個を移植し妊娠に至った。
年齢41歳 性別 女		(至) 年 月 日		
整理番号2	不妊症	(自) 年 月 日	妊娠	胚盤胞5個に対してPGT-Aを実施した後に正倍数性胚1個を移植し妊娠に至った。
年齢41歳 性別 女		(至) 年 月 日		
整理番号3	反復流産	(自) 年 月 日	妊娠	胚盤胞2個に対してPGT-Aを実施した後に正倍数性胚1個を移植し妊娠に至った。
年齢37歳 性別 女		(至) 年 月 日		

他10例（不妊症7例、反復流産3例）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号4	不妊症	(自) 年 月 日	移植に至らず	胚盤胞1個に対してPGT-Aを実施。異数性胚のため移植に至らず。
年齢42歳 性別 女		(至) 年 月 日		
整理番号5	不妊症	(自) 年 月 日	妊娠に至らず	胚盤胞2個に対してPGT-Aを実施。正倍数性胚2個を2回に渡り移植したが妊娠に至らず。
年齢41歳 性別 女		(至) 年 月 日		
整理番号6	反復流産	(自) 年 月 日	移植に至らず	胚盤胞3個に対してPGT-Aを実施。異数性胚のため移植に至らず。
年齢41歳 性別 女		(至) 年 月 日		

他9例（不妊症7例、反復流産2例）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究の目標患者数は、パイロット研究で得られた結果をもとに、主要評価項目である妊娠12週0日から妊娠13週6日時の継続妊娠率について、対照となるPGT-A非実施集団と比較して統計学的有意差を得るために十分な患者数として、PGT-A実施集団383人、胚移植実施集団153人とした。

本研究に先立って実施された本邦のPGT-Aパイロット試験（Hum Reprod. 2019 ;34: 2340-2348.）による「PGT-A実施集団の胚移植あたりの臨床妊娠率」は66.7%（14/21）、95%信頼区間は46.5-86.8%で

あった。また、公表されている 2018 年と 2019 年の日本産科婦人科学会 ART データ (PGT-A 非実施) において、43 歳未満の患者の胚移植あたりの臨床妊娠率は 41.4%であった。これらをもとに、1 標本の割合の検定により統計学的有意差を得ることができる必要患者数を計算した。本研究の胚移植実施集団における妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の継続妊娠率を保守的に 55%と見積もり、帰無仮説となる閾値を PGT-A 非実施集団の胚移植あたりの臨床妊娠率から 42%と設定すると、両側有意水準 5%、検出力 90%のもとで、必要となる胚移植実施集団の患者数は 153 人と計算された。

PGT-A 実施集団における、A 又は B 胚が得られる患者一人当たりの確率は、2022 年 8 月に登録終了した特別臨床研究の中間報告から 40%と推計されるので、胚移植実施集団に 153 人必要とされることから逆算すると、 $153/0.4 \approx 383$  人程度が PGT-A 実施集団の患者数として必要になる。

また、本研究においては同意取得から胚移植までに一定の期間を要するため、胚移植実施集団が予定患者数に達した時点で、採卵周期の途中または採卵後胚移植に至っていない PGT-A 同意取得例が発生すると想定される。このような患者が 10 名を超えないように施設間で連携した上で、同周期の採卵、胚培養、胚生検及び胚移植までは先進医療として実施し、その後先進医療としての新規採卵は実施しない。

さらに、主要評価項目の解析において、胚移植実施集団の年齢分布に応じて計算した ART データの胚移植あたり臨床妊娠率の重み付き平均を帰無仮説値として採用するが、この値が想定する 42%から大きく乖離する場合、検出力不足を引き起こす可能性がある。これを防ぐ目的で、以下の手順で必要患者数の再計算を行うこととする。胚移植実施集団が 153 人に達した時点で、その年齢分布から継続妊娠率の帰無仮説値を計算する。サンプルサイズ 153、期待する継続妊娠率 55%、両側有意水準 5%のもとで、計算された帰無仮説値に対する検定の検出力が 80%を下回る場合に、必要患者数の再計算を行う。ただし、再計算時の目標検出力は 80%とし、帰無仮説値と検出力以外の設定は当初の計画時と同様とする。

## 【別添6】「着床前胚異数性検査」の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

#### 研究方法

##### 1) ARTの実施

(1) 卵巣刺激、採卵は各施設が行っている通常の方法にて実施する。

##### 2) 生検細胞

(1) 採取する生検細胞は、胚盤胞の栄養外胚葉細胞 trophoctoderm (TE) とする

検体は、各研究機関で生検し、生検した TE をチューブに保存し、冷凍で衛生検査所（株式会社エスアールエル、又は株式会社 DNA チップ研究所）へ移送する。

##### 3) 検査結果の判定と報告

(1) 生検された細胞の DNA を増幅し、aCGH 法により染色体各領域の染色体ゲノムのコピー数変化 (CNV) を検出する。

(2) Agilent CytoGenomics Software の解析においては、研究対象者由来の検体と正常細胞由来の検体との比較データ（コピー数比等）が出力される。衛生検査所である株式会社エスアールエル、又は DNA チップ研究所は、本出力結果に基づき、常染色体のコピー数が正倍数性の場合には「A」、染色体コピー数にモザイク異数性があった場合は「B」として検査報告書を作成する。常染色体にコピー数の優位な増加（トリソミー以上）、または減少（モノソミー以下）が見られた場合には「C」として、解析品質基準を満たさない等、異数性が判別できない場合は「D」として検査報告書を作成する。PGT-A の実施においては、本検査で用いる試薬や機器等の製造元であるアジレント・テクノロジー株式会社において定められている操作手順に従い行われ、出力結果及び検査報告書を各研究機関に伝達する。

(3) 最終的な検査結果の判定は、Agilent CytoGenomics Software の出力結果に基づき日本産科婦人科学会が提示する胚診断指針に沿って各研究機関にて行う。

(4) 判定は下記4つのカテゴリーのいずれかとする。

以下の判定 A~D については、日本産科婦人科学会により定める胚診断指針（※）に準じる。

表 日本産科婦人科学会策定「胚診断指針」（※）

判定	判定内容
A:	すべての常染色体が正倍数性である胚
B:	すべての常染色体が正倍数性であるとも異数性であるとも言えない胚（多くは常染色体の異数性あるいは構造異常を有する細胞と常染色体が正倍数性細胞とのモザイクである胚を指すが、アーチファクトと区別できない場合も含まれる）
C:	常染色体の異数性もしくは構造異常を有する胚
D:	解析結果の判定が不能な胚

[https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content\\_id=139](https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=139)

##### 4) 体外受精実施施設における移植胚の選択

(1) A 胚が得られた場合は原則胚移植を行い、以後採卵は行わない。ただし、性染色体に異数、構造



異常等を認める場合には、下記のとおり十分なカウンセリングのもと移植を行うかどうかを決定する。A 胚が得られず B 胚が得られた場合は、胚移植を行うか否か十分なカウンセリングのもと決定する。胚移植を行った場合は以後採卵は行わず、胚移植を行わない場合は引き続き採卵を行うことを許容する。A 胚および B 胚が得られなければ再度採卵を行うことができる。ただし、胚移植実施集団が予定患者数に達した後は先進医療としての新規採卵は実施できない。

(2) 移植胚数は単一とする。

#### 5) 妊娠の判定と妊娠経過観察

- (1) 血中 hCG を妊娠 4 週 0 日±2 日から妊娠 5 週 0 日±2 日に測定する
- (2) 臨床的妊娠は胎嚢確認をもって定義する

#### 6) 性染色体の解析結果の取り扱い

原則として研究責任者及び研究分担者を含む研究機関の医師・カップルには開示しないが、性染色体に異数、構造異常などを認める場合は、判定を「A」とし、どのような異常が検出されたかについて、コメントを附記して当該の研究機関に送付する。当該胚の移植の可否に関する遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医などが担当することとし、当該医師が必要と判断した場合は性染色体部分の結果も含めた解析結果を医師・研究対象者及びパートナーにも開示を許容する。

#### 研究スケジュールと観察・検査項目

##### 1) 同意取得

本研究実施に先立ち、研究責任者又は研究分担者の医師は、倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を用いて研究対象者及びそのパートナーにわかりやすく説明し、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。同意取得に際しては、研究対象者及びそのパートナーが日本産科婦人科学会が作成した着床前染色体検査に関する公開動画を視聴すること

([https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content\\_id=256](https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=256)) を必須とし、各研究機関で生殖補助医療と PGT-A に関するカウンセリングを行う。必要に応じて生殖医療専門医へカウンセリングを依頼する。また、PGT-A 実施患者において研究対象者及びそのパートナーに開示する情報は判定 A～D に関する情報（性染色体に関する情報については下記 4) 採卵から終了時までの実施手順及び観察・検査項目(2)~④に準じる）のみとし、その他ゲノム情報に関しては解析の対象とせず、研究対象者本人のみならず、家族、そして生まれてくる子に対しても開示しないことを同意取得時に確認する。

研究対象者は、インフォームド・コンセントを与える能力を有した成人のみとし、代諾者によるインフォームド・コンセントは実施しない。

研究対象者及びそのパートナーが説明文書を読むことができないが、口頭または他の伝達方法ではその内容を理解することができる場合、また利き手麻痺などにより署名が困難な場合等には、公正な立会人が同意書の署名を代筆することは可能とする。

本人より同意の撤回の申し出があれば、同意撤回書の提出をもって研究への参加を中止する。なお、同意を撤回しても不利益は生じない。

## 2) 研究対象者名簿（対照表）の作成

各施設の研究責任者又は研究分担者の医師は、文書による同意が得られた研究対象者（そのパートナー含む）に対し、「研究用識別番号」を付与し、すべての対象者を「研究対象者名簿」に、参加同意取得日、二次利用同意取得日とともに記録する。

## 3) 研究対象者の登録

各施設の研究責任者又は研究分担者の医師は、同意が得られた研究対象者の適格性を判断するため、選択・除外基準に関する情報を本研究のEDC (Electronic Data Capture) システム等へ入力する。入力後、「適格」と表示された研究対象者は本研究への症例登録例となり、その旨 2) で作成した研究対象者名簿に記録する。なお、選択・除外基準に関する以下の観察・調査項目の情報（研究対象者の背景情報）は、通常の ART 診療の過程で得られた情報を入力する。

**【研究対象者の背景情報】** 研究対象者満年齢、パートナー満年齢、生年月日、身長、体重、不妊期間、ART の適応、既往臨床妊娠回数、生児数、既往流死産回数、既往採卵回数、保険で実施した既往胚移植回数、既往胚移植で妊娠が成立していない回数、研究対象者及びパートナーの染色体異常の有無

## 4) 採卵から終了時までの実施手順及び観察・検査項目

### (1) 採卵・体外受精（媒精および顕微受精）・体外培養

臨床研究責任医師又は臨床研究分担医師は、採卵、体外受精（媒精および顕微受精）、体外培養及び受精卵に関する下記項目について症例報告書に記載する。

### 【胚培養情報】

PGT-A 検査実施の有無

### 【PGT-A 実施胚を用いた初回凍結胚移植周期の情報】

移植年月日、移植周期の管理方法、HCG 製剤使用の有無、移植された胚の形態的分類（Gardner 分類等）、PGT-A 結果の詳細、移植時子宮内膜厚

胚損傷に対する情報：生検操作による胚の損傷、生検後の胚凍結に伴う胚損傷の有無を収集する。

### (2) PGT-A

本試験における生検は栄養外胚葉出現時の胚盤胞生検とする。遺伝子解析結果は下記手順に従い、データ分析が均一に行えるよう共有化し評価する。

- ① 検体は、申請医療機関または協力医療機関で採取したのち衛生検査所（検査受託機関）へ送付し、解析を行う。
- ② 検査結果については、日本産科婦人科学会が提示する胚診断指針に沿って検査受託機関が A-D の判定をつけて検査実施医療機関にフィードバックする。
- ③ 各研究機関の研究責任者又は研究分担者の医師は、上記判定結果と胚の外観的な特性や発育状態等の情報をカップルに提供し、相談の上で移植順位を決定する。また、これは、あくまで移植の可否を考えるにあたり参考にするための判定であり、実際に胚を移植するかしないかに関しては、研究対象者とそのパートナー（以下、カップル）と担当医師との話し合いの中で、カップルが自律的に意思決定する。
- ④ 性染色体の解析結果の取り扱い：原則として研究責任者及び研究分担者を含む研究機関の医師・カップルには開示しないが、性染色体に異数、構造異常などを認める場合は、判定を「A」とし、どの

ような異常が検出されたかについて、コメントを附記して当該の研究機関に送付する。当該胚の移植の可否に関する遺伝カウンセリングは臨床遺伝専門医などが担当することとし、当該医師が必要と判断した場合は性染色体部分の結果も含めた解析結果を医師・研究対象者及びパートナーにも開示を許容する。

### (3) 胚移植

胚移植周期の調整は、各体外受精実施施設で通常行っている方法にて調整する。なお、日本産科婦人科学会の勧告では、2 胚移植を許容するとされているが、本試験において移植する胚は 1 個に限定する。また、移植胚の選択及び解析情報の開示については、各体外受精実施施設の生殖医療専門医が研究対象者とその配偶者に対して説明を行い、その上で下記の通り胚移植を実施することとする。更にこの説明において、検査精度と解析結果の評価についても解説する。

A 胚が得られた場合は原則胚移植を行い、以後採卵は行わない。ただし、性染色体に異数、構造異常等を認める場合には、十分なカウンセリングのもと移植を行うかどうかを決定する。A 胚が得られず B 胚が得られた場合は、胚移植を行うか否か十分なカウンセリングのもと決定する。胚移植を行った場合は以後採卵は行わず、胚移植を行わない場合は引き続き採卵を行うことを許容する。A 胚および B 胚が得られなければ再度採卵を行うことができる。

**【PGT-A 実施胚を用いた移植周期の情報】** 移植された胚の形態的分類 (Gardner 分類等)、移植時の ART 症例登録番号、移植年月日、移植周期の管理方法、hCG 使用の有無、移植された胚の分類、PGT-A 結果の詳細、移植された胚の分類、移植時子宮内膜厚

### (4) 妊娠関連検査

- ① 妊娠 4 週 0 日±2 日から妊娠 5 週 0 日±2 日で採血し、血清 hCG が 5 mIU/ml 以上であるものを生化学的妊娠とする。
- ② 臨床的妊娠は GS を確認できたものとする。妊娠が成立した場合には、妊娠 12 週までの経過を ART 施設または関連の施設で行い、妊娠 12 週 0 日を超えて臨床的妊娠が継続している場合を継続妊娠と判定する。

**【妊娠に関連する情報】** 血清 hCG 値(妊娠 4 週 0 日から 5 週 0 日±2 日)、生化学的妊娠(血清 hCG 値 5mIU/ml 以上)の有無、臨床的妊娠(胎嚢確認)の有無、胎嚢数、胎児数、妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日時の心拍陽性胎児数、12 週時点の継続妊娠の有無

**【別添 7】「着床前胚異数性検査」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**

先進医療名及び適応症： 先進医療名：着床前胚異数性検査 適応症：胚移植を受ける不妊症患者 （これまで反復して着床・妊娠に至らないもの、過去の妊娠で臨床的流産を2回以上反復しているもの、又は流産率のリスクを高める可能性のある染色体構造異常を有するものに限る）	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	Ⓐ（産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
資格	Ⓐ（日本産科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	Ⓐ（5）年以上・不要
当該技術の経験年数	Ⓐ（1）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	下記の①、②うちいずれか一つを満たす ① 実施者〔術者〕として5例以上もしくは術者として3例以上かつ助手として2例以上、② 術者として3例以上で合計15個以上の胚盤胞の取り扱い経験
その他（上記以外の要件）	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	Ⓐ（産婦人科、産科、婦人科又は女性診療科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	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・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）	Ⓐ（胚を扱うことができる技術者）・不要
病床数	要（ 床以上）・不要
看護配置	要（ ）・不要
当直体制	要（ ）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：自施設にて急変時の入院等を含めた対応ができない場合は、他の医療機関との連携体制が必要。
医療機器の保守管理体制	Ⓐ・不要

倫理委員会による審査体制	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	②・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	②（ 5 症例以上、または 15 個以上の胚盤胞の取り扱い経験）・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）	必要に応じて、自施設または連携施設において遺伝カウンセリングが実施できる体制が必要
<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）・②
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。