

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

2023年1月30日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 産科婦人科 木村 正

(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対照群の設定が望ましいと考えます。先行研究では、PGT の介入を受ける対象者に対して、介入を受けない対象者を年齢でマッチングした対照グループを設定し PGT の有効性等を評価しておりますが、本研究において対照群は設定せずに単群試験を用いる適切性についてご回答ください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。単群試験の問題点は、(1)比較する閾値の誤差が考慮されていない点と、(2)比較可能性が担保できない点と認識しております。本研究では、悉皆的なデータである日本産婦人科学会 ART データを用いて重み付けにより年齢分布を揃えた上で算出される閾値に対して、PGT-A 実施集団との比較を行う計画としています。これにより、(1)閾値算出に悉皆的なデータを参照しているため誤差を考慮する必要がなく、(2)臨床妊娠率に影響を与える年齢の分布について比較可能性も担保されている、と考え単群試験での実施を計画いたしました。

本研究の対象である、反復する体外受精又は顕微授精・胚移植(ART)の不成功の既往を有する者や、反復する流産の既往を有する者では、PGT-A に対する期待が高く、対照群(PGT-A 非実施群)の設定が倫理的に困難となることも予想されます。

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いる(施設基準の一つとして、「日本産科婦人科学会のARTオンライン登録へのデータ入力を適切に実施すること。」と定められています)ほどであり、信頼性の高いものと考えております。

従いまして、本研究においても適切性が担保されていると考えており、実施可能と考えます。ご検討のほどお願い申し上げます。

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】

ご質問ありがとうございます。本研究において、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は、再度、本研究に登録することはできません。解析に際し、データの

統計学的な独立性を担保するために、①本研究で PGT-A を一度でも実施したカップルは、胚の判定結果によらず、再度、先進医療で PGT を実施することも除外、②本研究で PGT-A を実施し複数個の A 胚または B 胚がえられ、A 胚または B 胚を 1 個移植したが妊娠にいたらず、残りの A 胚または B 胚を用いて 2 回目の胚移植を行う場合も除外しております。

そのため、研究実施計画書の「概要 主要評価項目、副次評価項目」「3.2.対象(研究対象者の選定方針)」、同意説明文書の「3.研究の方法 1)研究に参加していただく方について」、先進医療届出書の「5. 被験者の適格基準及び選定方法」それぞれの、①反復する体外受精又は顕微授精・胚移植(ART)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研究対象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)、の除外基準に、

- ・本研究で PGT-A を一度でも実施した者
 - ・本研究で PGT-A を実施した胚を一度でも移植した者
- を追記いたします。

3. 3.1.3.2. 研究対象者数及び設定根拠について、本研究で期待する胚移植実施集団における妊娠 12 週時の継続妊娠率として、PTG-A パイロット試験に登録された 35 歳以上 43 歳未満の方で得られた 66.7%を期待値として設定しているかと思えます。一方、閾値は 43 歳未満の患者情報を用いて算出した 41.4%とありますが、閾値とする臨床妊娠率についても 35 歳以上 43 歳未満の集団からの算出がより適切と考えますがいかがでしょうか。

また、計画書内に PTG-A パイロット試験の年齢分布を追記することについてご検討ください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。反復 ART 不成功や習慣流産などで困っておられるカップルは 35 歳以上に限定されませんので、本研究では、選択除外基準について年齢の制限を設けていません。そのため、研究対象者数の設定においても、年齢に制限を設けない集団で検討を行うことが適切と考え、閾値設定の際は年齢の下限の設定を行いませんでした。

胚移植実施集団における臨床妊娠率の見積もりについては、参照した PGT-A パイロット試験の対象集団は 35 歳以上 43 歳未満と定められているため、年齢に制限を設けない集団に対する推測には限界があります。しかし、一般に年齢が高くなるにしたがって臨床妊娠率は低くなる傾向がある一方で、PGT-A により A または B と判定された胚は、年齢によらず妊娠率は一定であることが示されています(Santiago Munné, et. al. Mosaicism: "survival of the fittest" versus "no embryo left behind". Fertil Steril. 105(5):1146-1149, 2016)(1)。したがって、35 歳未満の患者集団が含まれていない PGT-A パイロット試験の結果から導いた本研究での臨床妊娠率の期待値は、年齢の下限を設けない集団に対する期待値としても妥当であると考えます。また、PGT-A パイロット試験で得られた臨床妊娠率の点推定値(66.7%)よりも小さな値(55%)を期待値として見積もることで、保守的な数値設定としております。

後段のご指摘につきましては、ご提案いただきましたように、研究実施計画書の「3.1.3.2.研究対象者数及び設定根拠」と、先進医療届出書の「7-2.予定の試験期間及び症例数「予定試験期間及び予定症例数の設定根拠」」に、下線部を追加させていただきます。

・・・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。なお、本パイロット試験では 35~42 歳の患者を組み入れており、年齢の分布は平均 39.2、標準偏差 2.05 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。・・・

※(1)別紙1として添付いたしました。(該当部分にマーカーを付しております。)

4. 3.4.1. 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。また、妊婦が本研究において追跡される期間についてお示しください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。当方の記載が不十分で申し訳ございません。妊娠 12 週頃の妊婦健診が通常 2 週間の間隔で実施されることを鑑み、研究実施計画書の「3.4.観察・調査項目」と「3.5.評価項目」、同意説明文書の「2) 研究の方法 【妊娠に関連する情報】」、先進医療届出書の「6. 治療計画」と「7-1. 有効性及び安全性の評価」の該当部分を、妊娠 12 週 0 日から妊娠 13 週 6 日、と変更させていただきます。

本研究として、妊娠継続された妊婦に対して追加の観察研究等で追跡を行うことは想定しておりません。

5. 3.5. 評価項目について、本研究においては妊娠 12 週 0 日の継続妊娠が研究内での最終の評価項目で、出生まで追跡しないと理解しております。一方で、2.背景の節にて、「PGT-A 検査に伴う胚への損傷」について言及されており、12 週時の妊娠が確認された妊婦について、継続して観察研究等で情報を収集することについてのご見解をお示しください。

【回答】

ご質問ありがとうございます。本研究として、妊娠継続された妊婦に対して追加の観察研究等で追跡を行うことは想定しておりません。その理由としましては、胚の損傷に伴う妊娠への影響については、all or none の法則(受精後 10~13 日目までは「All or None」の時期と呼ばれ、この時期に胎児に有害な影響があった場合には、受精卵が着床しない、もしくは流産となり、先天異常の原因とならない)に従うえ、概ね 12 週までの継続妊娠率が生産率に等しいという科学的事実もあります。また、最新の報告でも、PGT-A による胎児への有意な影響は示されておりません(Alessandra Alteri, et al. Obstetric, neonatal, and child health outcomes following embryo biopsy for preimplantation genetic testing. Hum Reprod Update. 2023 Jan 19;dmad001.)(2)。

本研究ではありませんが、国内の PGT-A 実施施設については毎年、施設ごとに行った症例数及び臨床的妊娠数、分娩数、出生児数等を報告する義務があり、全国規模での把握体制が存在しています。ただ、妊婦は里帰り等で分娩施設を移動することも多く、当初から(いわゆる人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針上での)研究協力機関を想定することが困難かつ、妊娠 12 週時点から

分娩までに8ヶ月程度を要し、分娩先からの情報収集の精度やデータの同時性が確保できなくなることが容易に想定されます。実際に共同研究機関の3クリニックでは分娩の取り扱いがなく、通常であれば妊婦健診は概ね12週前後で妊婦の希望する医療機関へ全例転院することとなります。

以上より、妊娠12週時点での評価が適切であると考えております。

※(2)別紙2として添付いたしました。(該当部分にマーカーを付しております。)

6. 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】

ご質問ありがとうございます。当方の記載が不十分で申し訳ございません。研究実施計画書の「3.5.評価項目」に続いて、先進医療届出書の「6. 治療計画 4 胚移植実施集団患者の採卵から終了時までの実施手順及び観察・検査項目」に続いて、以下を追記いたしました。

3.6. 中止基準

3.6.1. 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

3.6.2. 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

3.6.3. 中止手順

- ・研究責任者もしくは研究分担者の医師は、研究を中止する旨を当該研究対象者及びそのパートナーに速やかに説明する。
- ・研究責任者もしくは研究分担者の医師は、中止日、中止理由を電子症例報告書(EDC)に記録する。

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

2023年1月30日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 産科婦人科 木村 正

1. 臨床遺伝医、遺伝カウンセラーの認定条件(例:学会認定などの場合、どこの学会か、など)と勤務形態(例:常勤か非常勤か。非常勤の場合、勤務状態の規定は月一回でも良いか。など)についての定めについて、説明をお願いしたい。

【回答】

ご質問ありがとうございます。本邦における着床前胚染色体異数性検査の運用については、日本産科婦人科学会から発出されている「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解(<http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf#page=30>)(3)」において予め規定されております。その見解において、

(以下抜粋)

【4】適応と実施要件 には、

(3) 結果の解釈に必要な臨床遺伝の知識を持った専門家が常勤し、夫婦に対して結果にもとづく適切な情報提供を行うことが可能であること。

と記載されておりますが、臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーの勤務形態については定義されておられません。

一方、

【6】遺伝カウンセリング には、

本法(PGT-A)の実施に際しては、検査の実施前および検査結果が判明した胚の移植前のそれぞれの時点で臨床遺伝について専門的な知識を有する医師が遺伝カウンセリングを行い、本法を検討している夫婦の意思決定を支援する。本法に関わる遺伝カウンセリングでは必要に応じて認定遺伝カウンセラーが臨床遺伝専門医と連携して遺伝カウンセリングの質を高めるための支援を行う。さらに本法を実施する施設は日本人類遺伝学会が認定する臨床遺伝専門医との密接な連携ができる体制を確保する。

と書かれており、本要件は日本小児科学会、日本人類遺伝学会等の関連学会とも検討を行った上で、日本産科婦人科学会で定められた運用となっております。当院及び共同研究機関においても、上記の運用を遵守して研究を実施いたします。学会の見解等では常勤、非常勤についての指定はございませんが、非常勤であったとしても患者さんの求めに応じ、適切に遺伝カウンセリングの設置を行うことが可能と考えております。

当院では病院内に遺伝子診療部門が設置されており、日本人類遺伝学会が認定する臨床遺伝専門医及び認定遺伝カウンセラーが複数名、常勤で勤務しております(試験実施計画書の別紙2で書かれて

おります、遺伝子診療部の医師やカウンセラーは全て常勤です)。共同研究機関に所属する臨床遺伝専門医は非常勤の者もございますが、必要に応じ当院の臨床遺伝専門医と連携可能な体制を構築しております。

※(3)別紙3として添付いたしました。

2. 臨床遺伝部門の設置について、適正なカウンセリングのためには、独立した形が妥当と考えるが、研究機関における臨床遺伝部門の設置はどのようになされているか。

【回答】

当院の遺伝子診療部は、遺伝に関わる様々な臨床、研究に対応が可能な専門診療部として2004年7月に発足しました。各科の診療部門からは独立して設置されており、所属する医師は神経内科、小児科、産婦人科と複数科に渡っております(試験実施計画書別紙2参照)。遺伝カウンセリングを行う際は、遺伝子診療部のスタッフ以外に加えて院内26診療科からの担当医が参加し、臨床遺伝専門医、臨床心理士、認定遺伝カウンセラーなど複数のスタッフによるチームを形成してカウンセリングの提供にあたり、産科婦人科診療部門とは独立し、多角的かつ公正な情報提供を行うことが可能です。

【病院の診療科・部門に関する組織図】

- ・内科系科診療部門
- ・外科系科診療部門
- ・感覚・皮膚・運動系診療部門
- ・脳神経精神科診療部門
- ・女性・母子・泌尿生殖科診療部門 →産科婦人科 は本部門に含まれます。
- ・放射線科診療部門
- ・専門外来
- ・中央診療施設 →遺伝子診療部 は本部門に含まれます。
- ・その他

3. 遺伝子構造異常の有無について、組入条件となっている遺伝子構造異常の有無は、解析結果が報告され、主治医がその結果を知り、その上で遺伝カウンセリングの必要性を判断する流れが想定される。この研究に参加する場合に、遺伝子構造異常を知りうる可能性やその場合の遺伝カウンセリングなどが必要になる可能性や、さらには、同意取得前にそのような疑問を持った被験者の相談体制について、説明をお願いしたい。

【回答】

本研究へ参加するにあたり、既に一般臨床の中で研究対象者もしくはそのパートナーいずれかの染色体構造異常が確認されているカップルにつきましては試験実施計画書の3.2.対象 ③研究対象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)、というグループに振り分けられますが、PGT-A 検査を実施するためにカップルの染色体検査を行うことは必須としておりません。

一方でご指摘のように、研究参加を希望されるカップルで反復流産等の既往があり、医学的な染色体構造異常検索の必要性が認められ、PGT-A 検査実施前にカップルの染色体検査を希望される場合については、同意取得前後に関わらず、一般臨床として遺伝カウンセリング及び染色体検査を行う予定としております。その際は、当院の遺伝子診療部と連携し、

- ・検査で発見される代表的な染色体構造異常の例及びその臨床的意義
 - ・カップルのどちらかが染色体構造異常を有している際に、どのように子に遺伝しうるか
 - ・カップルのどちらかが染色体構造異常を認めた場合、どちらに異常があるかを知りたいか否か
- 等、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーと連携した遺伝カウンセリングを行った上で、カップルの染色体検査を進めてまいります。

不妊症や不育症で行われる染色体検査では G-band 法等で構造異常を検索いたしますが、個別の遺伝子変異の検索は行わないことが一般的です(本先進医療の着床前胚異数性検査も同様であり、遺伝子検査ではなく染色体検査という位置づけです)。遺伝性疾患の罹患者もしくは保因者のカップルが出生前診断のご相談で来院されることもございますが、その場合は本研究にはご参加いただけません。別途、日本産科婦人科学会の定める「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査に関する審査小委員会」に1症例ごとに着床前診断を実施することの是非について申請を行い、検査を実施する場合には一般診療として提供を行います。

また、同意取得前に染色体検査を受けた方が良いのか、等について疑問を持たれたカップルがおられた場合は

- ・外来主治医
- ・研究責任者 木村 正
- ・相談窓口担当者(研究事務局責任者と兼任) 伴田 美佳
- ・臨床研究相談窓口(研究者以外と話がしたい場合の当院の窓口)

へ相談を可能とする体制を構築いたしますので、同意説明文書の 17 に(共同研究機関でも同様の書式を使用できるよう提出されていた同意説明文書の相談窓口が空白となっており、大変申し訳ございませんでした)、電話番号や担当者名の追記をさせていただきました。

4. 研究組織において遺伝カウンセリング体制に関して、研究組織全体で検討し統一的な見解を取りまとめる必要はないか。

【回答】

問1の回答と一部重複をして恐縮ですが、PGT-A 検査において必要とされる遺伝カウンセリング体制は日本産科婦人科学会で規定されておりますため、特別に研究機関内で新たにカウンセリング体制の運用に関する手順書等は作成しておりません。また、PGT-A 検査の結果の解釈や説明に関しましても、日本産科婦人科学会より「着床前胚染色体異数性検査における胚診断指針 (https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/hai_shindan_shishin.pdf)(4)」が公開されており、当該指針に基づいて結果説明及び情報提供を行ってまいります。

本検査は、2019 年より日本産科婦人科学会の主導する臨床研究という形で実施されてまいりました。日本産科婦人科学会の認可施設のみが実施可能(現在、全国約 200 箇所)であり、これまでに及び

24,000 採卵周期(9,000 人)に対して PGT-A が実施されております。これらも全て日本産科婦人科学会の見解等に基づき実施されており、今回の臨床研究においても同様の運用を継続する形となります。

※(4)別紙4として添付いたしました。

以上

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

2023年1月31日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 産科婦人科

木村 正

(先進医療実施届出書について)

1. 先進医療の実施計画における3 期待される適応症、効能及び効果と5 被験者の適格基準及び選定方法の文言が異なっています。統一をお願いします。

【回答】

ご指摘いただきましたように、先進医療実施届出書「3 期待される適応症」の記載を「5 被験者の適格基準及び選定方法」の記載に合わせさせていただきました。それに伴い、同書類の様式第5号及び様式第9号の適応症の記載も変更しております。

2. 先進医療の実施計画6. 治療計画、3)の(6)「性染色体の解析結果の取り扱い」で、「研究機関の医師・患者には開示しない」とありますが、一方で、「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研究機関に送付する」とあります。具体的な流れがわかりづらいので、ご修正をお願いします。

【回答】

ご質問有難うございます。先進医療実施届出書に関して、以下のように文言を修正いたしました。

(6)性染色体の解析結果の取り扱い:

原則として、性染色体の解析結果は研究機関の医師・患者には開示されない。しかし、性染色体に異数、構造異常などを認める場合のみ、性染色体でない全ての常染色体が正倍数性である胚であれば、「胚診断指針」にのっとり判定を「A」とし、どのような異常が検出されたかについて、コメントを附記した報告書がタカラバイオ社から研究機関に送付される。当該胚の移植の可否に関する遺伝カウンセリングは、当該報告書を元に臨床遺伝専門医などが担当することとし、その場合に限って性染色体部分の結果も含めた解析結果が研究責任者または研究分担医師・患者にも開示される。

3. 先進医療の実施計画6. 治療計画「研究スケジュールと観察・検査項目」4)の(2)「PGT-A によりA、B 判定と診断された胚をえられた患者の初回凍結胚移植」で、「研究機関の生殖医療専門医が研究対象者とそのパートナーに対して説明を行い」とあります。また、「先進医療の内容(概要)」では、「カウンセリングを行った上で「移植可能胚(A、B)」とされた胚から移植に用いる胚を選択する」とあります。

この両者の説明文は若干ニュアンスが異なっています。そこで、

基本的にどのような情報開示と説明を行い、どのような基準で移植胚を選択するのでしょうか。明確になるように両文面のご修正をお願いします。

【回答】

ご質問有難うございます。先進医療実施届出書に関して下線部を加筆し、以下のように文言を修正しております。

3. 先進医療の実施計画

6. 治療計画 「研究スケジュールと観察・検査項目」

4)の(2)「PGT-A により A、B 判定と診断された胚をえられた患者の初回凍結胚移植」では、

(前略)また、移植胚の選択及び解析情報の開示については、研究機関の生殖医療専門医が研究対象者とそのパートナーに対して、胚診断指針に沿って判定された胚のカテゴリー(PGT-Aの結果として得られたA～Dの判定)と、胚の形態評価などの従来の胚の評価方法に基づいて胚の状態を説明し、「移植可能胚(A,B)」とされた胚から移植胚として推奨される理由を説明した後、移植胚を選択する。これらは、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、患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。その上で胚移植を実施することとする。更にこの説明において、日本産科婦人科学会策定「胚診断指針」(https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=139)に沿って検査精度と解析結果の評価についても解説する。

一方、「先進医療の内容(概要)」では、

(前略)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、各研究機関からタカラバイオ社の衛生検査所へ移送する。生検された細胞のDNAを増幅し、NGS法により染色体数的異常の有無の検出を行う。その後、研究機関において、改めて患者に解析結果を説明し、胚の形態評価などの従来の胚の評価方法もあわせて説明した上で「移植可能胚(A,B)」とされた胚から移植に用いる胚を選択する。これらは、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、患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。移植胚数は単一とする。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を得られ、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妊娠12週時の継続妊娠率(生児獲得率と同等と推定する)を評価する。

また、前段の修正に伴い、6. 治療計画 「研究方法」4)の(1)も表現を揃えさせていただきました。(本研究の同意取得を行う際に実施するものが「カウンセリング」、PGT-Aの解析結果については「説明」という語句で統一いたしました。)

- (1) 研究機関において、改めて患者に解析結果を説明し、「移植可能胚(A,B)」とされた胚から選択する。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：着床前胚異数性検査

2023年1月31日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 産科婦人科

木村 正

1. 照会回答 2-4 について、『本検査は、2019 年より日本産科婦人科学会の主導する臨床研究という形で実施されてまいりました。日本産婦人科学会の認可施設のみが実施可能（現在、全国約 200 箇所）であり、これまでに及び 24,000 採卵周期（9,000 人）に対して PGT-A が実施されております。これらも全て日本産科婦人科学会の見解等に基づき実施されており、今回の臨床研究においても同様の運用を継続する形となります。』とあります。申請医療機関ならびに協力医療機関はすべてこの認定施設として理解してよろしいでしょうか。また、そうであれば施設要件にこの『日本産婦人科学会認定の PGT-A 実施施設』という項目を加える必要性を検討すべき、と考えますが、いかがでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。お見込み通り、申請医療機関である大阪大学医学部附属病院及び協力医療機関（今後追加予定）である医療法人 三慧会 HORAC グランフロント大阪クリニック、IVF 大阪クリニック、IVF なんばクリニックの4医療機関とも、日本産科婦人科学会の PGT-A 承認実施施設として認定を受けております。

またご指摘いただきましたように、施設要件として「日本産婦人科学会認定の PGT-A 実施施設」であることは必須でございますので、明確化するために先進医療実施届出書の様式第9号「II 医療機関の要件」に追記させていただきました。

（参考）日本産科婦人科学会ホームページ PGT-A 承認実施施設一覧

https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/PGT-A_rinshousankashisetsu_20220909.pdf

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：着床前胚異数性検査

2023年2月6日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院 産科婦人科

木村 正

(先進医療実施届出書について)

1. 先進の届出書に記載されている「本試験に参加することで生じた健康被害」とは具体的にどのようなものを想定されておられるのか、当該研究での健康被害の定義をご教示頂けますでしょうか。

【回答】

ご質問有難うございます。本試験は体外で実施する検査であるため、本試験特有の健康被害は想定していません。「本試験に参加することで生じた健康被害」は、保険診療として通常実施される生殖補助医療に伴う合併症(卵巢過剰刺激症候群、出血、感染)などと定義しています。本試験で行う施術のうち、採卵、体外受精、培養、胚移植は通常の生殖補助医療と同様であり、通常診療に伴う合併症(生殖補助医療のみならず、一般的な妊娠経過の中で想定される病態も含みます)に上乘せされる、または既存の合併症が増悪する、といったような本試験特有の健康被害は無いと想定しております。

2. 上記に関連した質問となりますが、「本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については研究対象者の負担とする。」と記載されていますが、具体的にどのような状況を想定されておられるのかご教示ください。

【回答】

1.のご質問への回答に続けさせていただきます。具体的な状況としては、本試験特有のものではありませんが通常の保険診療として実施する生殖補助医療に伴う合併症(卵巢過剰刺激症候群、出血、感染)などについての治療を想定しています。日本生殖医学会より2021年に発刊された「生殖医療ガイドライン」や2020年に発刊された「生殖医療の必修知識」に記載されていますとおり、治療が必要な卵巢過剰刺激症候群、出血、感染などの発生頻度は1%前後といずれも低いものではありませんが、発生した場合は、生殖補助医療自体は保険診療として実施しておりますので、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供します。

3. 研究スケジュールと観察・検査項目の 1) 同意取得の項目に次の記載がございますが、研究分担医師らが同意説明文書に基づき対面でご説明はされないのでしょうか。また、当該臨床研究の説明と生殖補助医療及び PGT-A の遺伝カウンセリングは同義ではないと考えますが、それぞれ別々に実施して頂けるのでしょうか。

研究責任者又は研究分担医師は、「着床前胚異数性検査の検討」臨床研究についてのご説明（以下、同意説明文書）に従い、患者及びそのパートナーが PGT-A を希望した場合は、本試験への参加意思を確認し、参加を希望された場合は、研究対象者及びそのパートナーの文書同意を取得する。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご意見のように、研究の説明と生殖補助医療及び PGT-A のカウンセリングは同義ではございません。

まず PGT-A を希望されるカップルに対しては、日本産科婦人科学会が倫理学者も含めて慎重に作成した PGT-A に関する公開動画 (https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=256) を視聴することをお願いしております。この動画視聴は、日本産科婦人科学会の見解において、私費診療も含めた本邦における PGT-A を行う必須条件として義務付けられております。そのうえで、通常診療の中で生殖医療専門医が、研究対象者とそのパートナーに対して生殖補助医療と PGT-A に関して、日本産科婦人科学会の見解に基づきカウンセリングを行います。PGT-A という技術を十分ご理解いただいたカップルに対して、引き続き対面で研究内容の説明を行い、同意が得られたカップルに対して文書同意の取得を進めます。上記の過程が明確となるよう、先進医療実施届出書の記載を修正いたしました。尚、通常診療の中で行う生殖補助医療と PGT-A に関する情報提供や意思決定の支援を「カウンセリング」、PGT-A の解析結果の伝達については、医師から受ける「説明」という形で記載整備を行っておりました。

※なお、研究の同意取得の時点で臨床遺伝専門医による PGT-A の遺伝カウンセリングは必須としておりませんが、研究対象者またはパートナーが希望される場合には個別対応が可能です。本邦における着床前胚染色体異数性検査の運用については、日本小児科学会、日本人類遺伝学会等の関連学会とも検討を行ったうえで日本産科婦人科学会から発出されている「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解 (<http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=74/7/074070749.pdf#page=30>)」において予め規定されており、それを順守したうえで実施します。

上記議論を踏まえ、先進医療実施届出書の「6. 治療計画、研究スケジュールと観察・検査項目 1) 同意取得」について、以下の様に修正(下線部)いたしました。

～～～

研究責任者又は研究分担医師は、PGT-A を希望される患者及びそのパートナーに対し、日本産科婦人科学会が医学的・社会的視点を含めて慎重に作成した PGT-A に関する公開動画 (https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=256) の視聴を求め、生殖補助医療と PGT-A に関するカウンセリングを実施する。この動画の視聴及びカウンセリングは私費診療も含めた本邦における PGT-A の実施手順として、日本産科婦人科学会で必須条件として定めているものである。引き続き、各研究責任者又は研究分担医師は「着床前胚異数性検査の検討」臨床研究についてのご説明（以下、同意説明文書）に従い、患者及びそのパートナーが PGT-A を希望した場合は、本試験への参加意思を確認し、参加を希望された場合は、研究対象者及びそのパートナーの文書同意を取得す

る。

本研究の内容を十分に理解し、両名共に研究参加に同意した者を研究対象者とする。

4. タカラバイオ社から研究機関に送付された情報(コメントを含む)は、各施設内でどのように管理されるのかご教示ください。また、電子症例報告書(EDC(Electronic Data Capture: 電子データ収集システム))の閲覧権限の管理はどのように定められているのかご教示頂けますでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

まず前段でご質問いただきました、「タカラバイオ社から研究機関に送付された情報」に関しましては、先進医療実施届出書の P17 13.個人情報保護の方法、のうち

~~~~

**【安全管理措置】**

EDC について、システム管理担当者は、事前に申請のあった研究者等にのみユーザーID 及びパスワードを交付する。交付されたユーザーID 及びパスワードは、それぞれの研究者等が管理し、共有しない。データ入力は、入力権限を付与された研究者等が行う。

その他研究に用いる研究対象者のデータについて、物理的安全管理(データ管理 PC は研究室等の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄)、技術的安全管理(データ管理 PC へのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策)、組織的安全管理(個人情報の取扱の制限と権限を研究責任者と研究分担者に限定する)、人的安全管理(定期的に教育を受ける)を行う。

~~~~

上記記載の「その他研究に用いる研究対象者のデータ」に該当いたしますので、研究機関内(大阪大学医学部附属病院または共同研究機関である3つのクリニック)でそれぞれ同様の管理を行う予定としております。

後段でご質問いただいた、EDC の閲覧権限につきましても【安全管理措置】に記載しておりますように、事前に申請のあった研究者等に閲覧権限を付与いたします。「研究者等」とは、研究計画書の語句の定義として書かせていただいているように「研究責任者、研究分担者及び研究協力者」を指します。EDC 権限の付与対象となる研究者等が誰に該当するのかは、研究機関毎に判断する形となりますが、EDC システムの構築は大阪大学医学部附属病院(以下、「阪大病院」と記載)で行いますので、事務的な面では「阪大病院以外の研究機関は、EDC 閲覧権限付与の対象となる研究者等のリストを阪大病院へ送付し、阪大病院にて EDC 閲覧権限を付与する」という運用となります。

5. 書面において「研究機関」「各研究機関」という言葉が出てくるが、これは申請医療機関である大阪大学のことと理解して良いのでしょうか。(その場合「各」というのはどういう意味か。)それとも、協力医療機関を指すのでしょうか。いずれにしましても、研究機関、協力医療機関、実施施設等、記載に統一が見られない点については、修正をお願いいたします。

【回答】

わかりにくい表現となっております、申し訳ございません。「研究機関」「各研究機関」ともに、本研究における全ての研究機関(阪大病院及び3クリニック)を指します。いただいた問8とも関連いたしますが、研究の同意取得及び結果説明につきましても、全て阪大病院で行うのではなく、クリニックで検査を受検された患者さんは当該クリニックで結果説明などを行いますので、「研究機関」「実施施設」という語句を全て「各研究機関」に統一させていただきました。

なお、「協力医療機関」という語句については、先進医療申請書類の様式の中の定義された語句として記載しており(厚生労働省 HP「先進医療に係る届出書等の記載要領等について」(https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryo/minaoshi/dl/youkou.pdf))、共同研究機関である3クリニック名を記載しております。

(同意説明文書について)

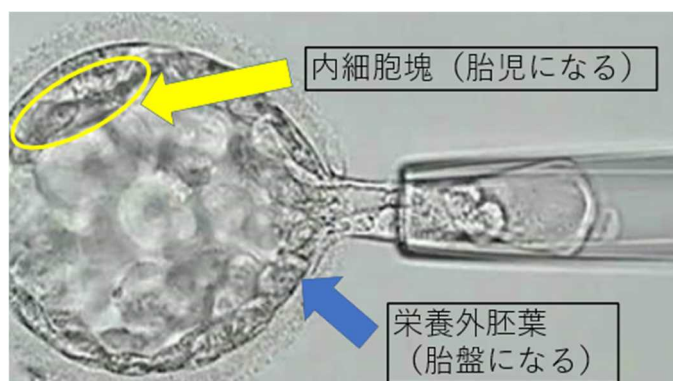
6. 3.研究の方法 2)研究の方法【検査の流れ】において、栄養外胚葉細胞の生検について説明頂いておりますが、栄養外胚葉の場所、生検の方法等についても説明(できれば図解)をされた方が丁寧かと思えます。

【回答】

ご質問有難うございます。ご指摘通り、同意説明文書の「3.研究の方法 2)研究の方法【検査の流れ】」において、栄養外胚葉の場所、生検の方法等についても説明(図解)を、以下のように追記いたしました。

~~~~

※生検時の写真を掲載します。胚盤胞の外周にある栄養外胚葉細胞のみを5個程度、愛護的に吸引して回収しています。胎児となる細胞である内細胞塊は回収しません。



<https://www.focusonreproduction.eu> 欧州生殖医学会 HP より引用し、一部修正

7. 3.研究の方法 2)研究の方法【検査の流れ】「各研究機関から輸送された細胞から」とありますが、「各研究機関」とは何を指すのか不明確かと思えます。説明文書末尾の 17.研究組織 においても「研究機関」の説明はありません。(クリニックは実施施設と記載されています。)



【回答】

ご指摘ありがとうございます。問5と同様に、文書内の「研究機関」「実施施設」を全て「各研究機関」に修正させていただきます。17.研究組織、においても、阪大病院及び3クリニックを「研究機関」と明記いたしました。

※なお、18.お問い合わせ先・相談窓口、には既存の照会事項 2-3 を受けて、阪大病院における連絡先を追記致しましたが、該当項目は各研究機関ごとの問い合わせ先に修正した上で3クリニックで使用される予定です。

8. 3.研究の方法 2)研究の方法 【研究スケジュール】ですが、ART 診療を担うクリニック(実施施設)において、本研究の説明、同意取得をされるのでしょうか。それとも、本研究のご説明、同意取得等は大阪大学に紹介をして実施するのでしょうか。また、遺伝カウンセリング等については、いかがでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。問7における修正と合わせ、患者さんが PGT-A を受検する各研究機関において本研究の説明、同意取得、結果説明などがなされる旨を明確にするため、同意説明文書についてそれぞれ以下のように追記いたしました。

なお各研究機関は、過去に日本産科婦人科学会が PGT-A に関する大規模臨床研究を行った際に研究機関として参加し、かつ日本産科婦人科学会として「PGT-A 実施認定施設」と認定している医療機関です。本研究における共同研究機関の選出は、「PGT-A 実施の経験が豊富であり、先の臨床研究で経験症例数の多い医療機関」という観点で日本産科婦人科学会が割り当てを行い、阪大病院と多機関共同研究を行う医療機関として決定した、というプロセスに基づいております。

~~~~

【研究スケジュール】

本研究では各研究機関(あなたが PGT-A を受ける研究機関)において、下記のスケジュールのとおり、情報を収集します。

~~~~

3)結果の提供について

最終的な PGT-A の結果は、日本産科婦人科学会が提示する胚診断指針の判定基準に沿って、各研究機関の生殖医療専門医があなたに説明します。

9. 3.研究の方法 3) 結果の提供について では「…あなたに解析結果を説明、カウンセリングを行います。」と記載されていますが、一方で、「A,B 判定ではない胚の移植をあなたとそのパートナーが希望した場合は、十分な遺伝カウンセリングを実施します。」とあります。前者では、全ての被験者への結果の説明の際に遺伝カウンセリングを提供するように読めますが、後者は A,B 判定以外の場合で移植を希望される場合にのみ遺伝カウンセリングを提供するように読め、内容に齟齬があるように感じます。そもそも、この2つの「カウンセリング」は同じものを指しておられるのでしょうか。

【回答】

わかりにくい表現となっております、申し訳ございません。照会事項 3-3 でも同様のご指摘をいただいております、

・患者さんが PGT-A を希望された際に、通常診療の中で行う生殖補助医療と PGT-A に関する情報提供や意思決定の支援を「カウンセリング」

・PGT-A の解析結果の伝達については、医師から受ける「説明」

という形で記載整備を行ってまいりました。ただし双方とも、臨床遺伝の専門的な知識を有する生殖医療専門医を中心に、日本産科婦人科学会の見解に基づき必要に応じ臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーの協力のもと、患者さんに提供されます。

また、引用いただきました「A,B 判定ではない胚の移植をあなたとそのパートナーが希望した場合は、十分な遺伝カウンセリングを実施します。」という部分の「遺伝カウンセリング」につきましては、上記と同様の体制で実施することを想定しておりますが、A,B 判定ではない胚の移植をされる場合は本研究の追跡からは除外される形となりますので、通常診療の中で提供される「遺伝カウンセリング」となります。上記を踏まえ、同意説明文書の「3. 研究の方法、3) 結果の提供について」の該当部分を、以下のように追記(下線部)いたしました。

~~~~

A,B 判定ではない胚の移植をあなたとそのパートナーが希望した場合は、通常診療のもと、十分な遺伝カウンセリングを実施します。

10. 4. 実施予定期間と目標症例数 において、「…計 4 施設で計 383 人の患者さんに参加していただく予定です。」と記載されていますが、届出書の 7-2. 予定試験期間及び症例数 では、「予定症例数: 153 例」と記載されております。届出書の p.14 において「PGT-A 実施集団における、A,B 判定がえられる患者ごとの確率は、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、胚移植実施集団は 153 例必要とされることから逆算すると、 $153/0.4 \div 383$ 例程度が PGT-A 実施集団症例として必要になる。」との記載がありますが、そうであるならば予定症例数の箇所その旨の記載を追記した上で、説明文書でも同様(胚移植を実施された患者さんが 153 人を超えるまでを予定していること)の記載をするべきと考えます。

【回答】

ご質問有難うございます。ご指摘通り、同意説明文書の「4. 実施予定期間と目標症例数」において、以下のように追記(下線部)いたしました。

~~~~

この研究は、研究機関の長の許可日から 2028 年 3 月 31 日まで行われます。大阪大学医学部附属病院を含む計 4 施設で計 383 人の患者さんに参加していただく予定です。PGT-A を実施した患者さんが A, B 判定がえられる確率は、過去に実施されている PGT-A に関する臨床研究の中間報告から 40%と推計されますので、本研究を完遂するためには胚移植を実施される患者さんが 153 例必要とされることから逆算して、 $153/0.4 \div 383$  人と計算しています。

また、本研究においては同意取得から胚移植実施までに一定の期間が必要となるため、胚移植を実施される患者さんの総数が 153 人に達した時点で、同意は取得されたが胚移植はまだ実施していない患

者さんが発生すると想定されます。このような場合は、153 例を超えて胚移植を実施することが認められています。

11. 5. 予想される利益と不利益 の 1) 予想される利益 において「妊娠の可能性が高い胚を選択することにより」とありますが、妊娠の可能性が高い胚であると断定できるのでしょうか。理論上、染色体数の異常がない方が妊娠可能性が高いということは理解できますが、妊娠の可否に関する要因は多岐にわたるのであれば、あくまでも妊娠の可能性が高いと思われる(推測される)胚という段階ではないかと思いました。理解が誤っているようでしたら、ご教授頂きたくお願い申し上げます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「妊娠の可能性が高いと推測される胚」といういただいた表現が適切かと存じますので、以下のように追記(下線部)いたしました。

~~~~

PGT-A を行うことで、妊娠の可能性が高いと推測される胚を選択することにより、妊娠率の増加や流産率の低下が期待されます。

12. 6. 参加について の説明で、「いつでも同意を撤回することができ」と記載されていますが、これは胚移植前であればということなのか、それとも移植後もいつでも撤回出来るということなのか。もし前者であるなら、その旨加筆をお願いできればと思います。後者である場合は、このままで結構です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。研究参加に関する同意の撤回については胚移植後でも可能ですので、後者のご理解の通りとなります。同意の撤回の対応手順の追記に関しましては、問 14 の回答にまとめさせていただきました。なお、PGT-A の検査後に同意を撤回された場合であっても、検査費用の自己負担は生じますので、その旨は「14. 費用について」の章で明記させていただいております。

13. 14.健康被害が生じた場合の補償について の項目では「この研究期間中に健康被害が生じた場合」とありますが、これは具体的にはどういう状況を想定されておられますでしょうか。予想される不利益として説明された内容との整合性を踏まえた記載にして頂けるとわかりやすいと考えます。

【回答】

ご質問有難うございます。ご質問の 1,2 と重複する部分があるかと存じますが、同意説明文章の「5.予想される利益と不利益」に記載されているとおり、患者さんには、通常の不妊治療を上回る健康上のリスクはありません。具体的な状況としては、本試験特有の健康被害は無いと想定しておりますが、通常の保険診療として実施する ART に伴う合併症(卵巣過剰刺激症候群、出血、感染)などやその治療を想定して記載しています。そのため、「14.健康被害が生じた場合の補償について」、以下のように追記させていただきます(下線部)。

~~~~

本研究は細心の注意をもって行われます。本研究特有の健康被害は無いと想定しておりますが、通常の保険診療として実施する ART に伴う合併症による健康被害がこの研究期間中に生じた場合、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。費用は通常の診療と同様に健康保険によるあなたの自己負担となります。

(研究計画書について)

14. 同意の撤回についての記載が見当たらないように思いました。(同意説明文書の記載すべき事項にはございますが。)同意の撤回があった場合の対応手順等について追記があった方が良くかと考えます。(記載する項目がないようであれば、5.1 の同意取得の手順の末尾に追記頂くのでも構いません。)

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご提示いただいたとおり、研究計画書の「5.1 の同意取得の手順」の末尾に追記いたしました。

～～～

研究対象者はいかなる理由によっても、自らの希望によりいつでも同意を撤回できる。同意の撤回の時点により以下の対応を行う。

- ・PGT-A 検査の完了前: PGT-A 検査を中止し、試料を廃棄し、研究対象者に関する情報を廃棄する。
- ・PGT-A 検査の完了後、かつ研究対象者に検査結果を伝達する前: 研究対象者に PGT-A 検査の結果を伝達せず、研究対象者に関する情報を破棄する。残余の試料があれば廃棄する。
- ・研究対象者に PGT-A 検査の結果を伝達後: 原則、研究対象者に関する情報を破棄し、残余の試料があれば廃棄する。ただし、データを固定し、「研究対象者名簿」(対照表)を破棄した後は、それぞれの研究対象者と得られた情報の連結が不可能になるため、個別の研究対象者の情報を破棄できない場合がある。

将来の研究及び医薬品・医療機器機器等の製造販売承認申請への研究対象者の情報の使用に対する同意の撤回があった場合には、原則、研究対象者に関する情報を当該の目的に使用しない。ただし、データの固定後に「研究対象者名簿」(対照表)を廃棄した後は、それぞれの研究対象者と得られた情報の連結が不可能になるため、個別の研究対象者から得られた情報を除外できない場合がある。

また、ご指摘をふまえ、同意説明文書にも下線部を追記いたしました。

～～～

## 6.参加について

この研究への参加は、あなた及びパートナーの自由な意思で決めてください。たとえお断りになっても今後の治療において不利益を受けることはありません。またこの研究への参加に同意した後にもいつでも同意を撤回することができ、不利益はありません。同意の撤回を希望される場合は、遠慮なく担当医師にお伝えください。

同意を撤回された場合、研究用に得られた結果及び情報は廃棄し、この研究目的に用いることはありません。ただし、すでに研究結果が公表されている場合には、廃棄できないことがあります。

以上

